



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

EFEITO DO ÁCIDO 2-FENOXI-2-METILPROPIÓNICO NA COMPOSIÇÃO DO LEITE, NO
CRESCIMENTO DOS LEITÕES E NO PERFIL DAS LIPOPROTEÍNAS SÉRICAS EM
PORCAS NO PERIPARTO

RUI CLÁUDIO PEREIRA DA SILVA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor Rui Manuel de Vasconcelos e Horta Caldeira
Doutor José António Mestre Prates
Doutor Rui José Branquinho de Bessa
Dr. Ricardo Afonso Guedes Mesquita

ORIENTADOR

Dr. Ricardo Afonso Guedes Mesquita

CO-ORIENTADOR

Doutor Rui José Branquinho de Bessa

2012

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

EFEITO DO ÁCIDO 2-FENOXI-2-METILPROPIÓNICO NA COMPOSIÇÃO DO LEITE, NO
CRESCIMENTO DOS LEITÕES E NO PERFIL DAS LIPOPROTEÍNAS SÉRICAS EM
PORCAS NO PERIPARTO

RUI CLÁUDIO PEREIRA DA SILVA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor Rui Manuel de Vasconcelos e Horta Caldeira
Doutor José António Mestre Prates
Doutor Rui José Branquinho de Bessa
Dr. Ricardo Afonso Guedes Mesquita

ORIENTADOR

Dr. Ricardo Afonso Guedes Mesquita

CO-ORIENTADOR

Doutor Rui José Branquinho de Bessa

2012

LISBOA

Agradecimentos

Todos os degraus vencidos numa vida têm o seu agradecimento e aproveitamento deste modo para eternizar escrevendo para agradecer aos meus queridos pais e ao meu incrível irmão. Não só agradeço a eles os degraus já subidos, e outros que tiveram que ser novamente escalados.

Se os meus pais e irmão são uma das fontes da força motriz para continuar a avançar, uma nova sensata energia surgiu, a minha querida cunhada e seus pais, que também criou através dos meus dois maravilhosos sobrinhos, uns catalisadores de boa disposição e de alegria para enfrentar novos desafios.

Aproveito também para agradecer a tese a todos os professores e orientadores que tive, todos eles que souberam e esforçaram-se para transmitir toda a informação que conseguiam e que assim abriram portas para novos conhecimentos, e que moldaram na personalidade e no profissional o que serei, esperando que consiga ter a mesma classe para chegar ao mesmo patamar que eles. E sem querer estar a particularizar todos, apenas saliento dos importantes os que foram mais importantes neste último degrau, Professor Mário Quaresma, Professor Rui Caldeira, Professor Rui Perestrelo-Vieira, Professor Rui Bessa, e os orientadores do estágio, Dr. Sérgio Gouveia e Dr. Ricardo Mesquita.

Agradecer à direção do Aligrupo, por permitirem receber estagiários nas suas instalações, tanto nos estágios de verão, no qual realizei dois, e neste estágio final, dando sempre motivação e apoio, e neste caso também o apoio financeiro às análises bioquímicas, e à Eng. Dora, Eng. Nuno e Eng. Paulo por toda a ajuda e conhecimentos, à Dra. Alexandra Cabral da empresa Renoldy por ceder o seu tempo de trabalho para a realização das análises ao leite, e pela visita à fábrica e explicações sobre a produção de leite UHT e outros produtos lácteos, à Doutora Susana Alves para a análise dos ácidos gordos do leite de porca, tanto na preparação das amostras como em outros assuntos relacionados e ao pessoal dos laboratórios da faculdade que ajudaram a centrifugar as amostras sem demoras e sempre prestáveis.

Aos meus amigos digo-lhes obrigado por todos os momentos e que se possam repetir mesmo que caminhamos em grande parte do tempo por vias diferentes.

Se com várias pessoas aprendi para escalar este último degrau, não posso deixar de referir, que não só com pessoas se pode aprender, a humildade, a paciência, o sacrifício, para uma alegria incondicional e dedicação de seguirmos o que amamos.

E seguindo o que amamos, agradeço por fim todas as horas que compartilhei, compartilho e compartilharei com a minha flor da ilha do priolo, que só o seu sorriso faz esquecer as dificuldades dos degraus vencidos.

Um beijo para ti, querida.

Resumo

Efeito do ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico na composição do leite, no crescimento dos leitões e no perfil das lipoproteínas séricas em porcas no periparto

O ácido 2-fenoxi-2-metil-propiónico é um ligando sintético dos PPAR α (recetores ativados por proliferadores peroxissomais alfa) classificado como fibrato, tendo sido sugerido que a sua utilização em porcas poderia beneficiar o crescimento dos leitões durante a lactação.

O estudo abrangeu 47 porcas múltiparas e 571 leitões, divididos em dois grupos (controlo e ensaio). Foram administradas às porcas do grupo ensaio duas doses por via intramuscular de ácido 2-fenoxi-2-metil-propiónico (11^o e 5^o dias pré-parto). Colheu-se sangue a 3 porcas por grupo no 5^o dia pré-parto e no 5^o dia pós-parto para doseamento da glucose, triacilgliceróis, colesterol total, HDL-c (lipoproteínas de alta-densidade ricas em colesterol), LDL-c (lipoproteínas de baixa-densidade ricas em colesterol) e VLDL-c (lipoproteínas de muito-baixa-densidade ricas em colesterol). Colheu-se leite a 10 porcas por grupo no 5^o dia pós-parto para determinar perfil de ácidos gordos e dos principais constituintes. Os leitões foram pesados nos dias 1^o, 7^o, 14^o e 20^o pós-parto.

Verificou-se nos leitões do grupo ensaio do peso inferior às 24 horas pós-parto ($P < 0,001$) e um ganho médio diário inferior durante a lactação em relação ao grupo controlo ($P < 0,001$). Não se observaram diferenças nos principais constituintes e nos principais ácidos gordos do leite na 1^a semana. Os parâmetros séricos não apresentaram diferenças.

Os resultados sugerem que o uso do ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico em porcas no pré-parto não apresenta benefícios no crescimento dos leitões.

PALAVRAS-CHAVE: PPAR α , ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico, lipoproteínas, periparto, leite, crescimento leitões

Abstract

Effect of 2-methyl-2-phenoxy-propionic acid on milk composition, on piglets growth and on serum lipoprotein profile in peripartum sows

The 2-methyl-2-phenoxy-propionic acid is a synthetic ligand of PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α) classified as fibrate. It was suggested that the use in sows could benefit the piglet growth during lactation.

The study included 47 sows and 571 piglets divided into two groups (control and test). It was administered to sows of test group two intramuscular doses of 2-methyl-2-phenoxy-propionic acid (11 and 5 days pre-farrowing). Blood samples were collected at 3 sows per group at 5th days pre-farrowing and at 5th days post-farrowing for determination of glucose, triacylglycerides, total cholesterol, HDL-c (high-density lipoproteins cholesterol-rich), LDL-c (low-density lipoproteins cholesterol-rich) and VLDL-c (very-low-density lipoproteins cholesterol-rich). Milk was collected in 10 sows per group 5 days post-farrowing for determination of fatty acid profile and of main constituents. Piglets were weighed on days 1, 7, 14 and 20 post-farrowing.

It was observed in the piglets of the test group a lower weight at 24 hours post-farrowing ($P < 0.001$) and a lower average daily gain during lactation compared to control group ($P < 0.001$). There were no differences on the main constituent and at the main fatty acids on milk in 1st week. The serum parameters showed no differences.

The results suggest that the use of 2-methyl-2-phenoxy-propionic at sows pre-farrowing has no benefit in the piglets growth.

KEY WORDS: PPAR α , 2-methyl-2-phenoxy-propionic acid, peripartum, lipoproteins, milk, piglet growth

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Índice de tabelas	vi
Índice de figuras	vi
Lista de símbolos	vii
Lista de abreviaturas	vii
1. Introdução	1
1.1 Breve descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio	3
2. Revisão bibliográfica	6
2.1 Desafio de produzir o porco moderno	6
2.2 Fibratos	7
2.2.1 A origem e a história dos fibratos	7
2.2.2 Utilização de fibratos em medicina veterinária	8
2.2.3 Regulação do metabolismo lipídico	9
2.2.4 Regulação do metabolismo lipídico pelos fibratos	9
2.3 Recetores ativados por proliferadores peroxissomais (PPAR)	10
2.3.1 Funções de cada subtipo de PPAR	11
2.3.2 PPAR α	11
2.3.3 Ligandos do PPAR α	11
2.3.4 Distribuição tissular e ativação do PPAR α	11
2.3.5 Mecanismo de regulação génica via PPAR α	12
2.4 Unidade feto-placentária suína	14
2.4.1 Transferência de lípidos entre placenta-feto	15
2.4.2 Ação da lipoproteína lipase na placenta	16
2.4.3 Captação de ácidos gordos pela FABP (fatty acid binding proteins)	17
2.4.4 Metabolismo lipídico pela placenta porcina	17
2.4.5 Peso placentar e fetal	17
2.4.6 Papel do PPAR α no útero	18
2.4.7 Influência do PPAR α no metabolismo lipídico na unidade feto-placentar	19
2.4.8 Metabolismo lipídico fetal	19
2.4.9 Metabolismo do leitão recém-nascido	20
2.5 Produção de leite nas porcas	21
2.5.1 Produção leiteira	21
2.5.2 Secreção de leite pela glândula mamária	22
2.5.3 Utilização da glucose pela glândula mamária	22
2.5.4 Utilização de lípidos pela glândula mamária	23
2.5.5 Utilização de aminoácidos pela glândula mamária	23
2.5.6 Fatores que afetam a produção leiteira da porca	24
2.5.7 Frequência de aleitamento	24
2.5.8 Tamanho da ninhada	25
2.5.9 Temperatura ambiente	26
2.5.10 Estado metabólico	27
2.5.11 Quantidade de tecido mamário	27
2.5.12 Composição do leite de porca	28
2.5.13 Uso da dieta para a manipulação da composição do leite da porca	29
2.5.14 Influência da composição de ácidos gordos da dieta no leite	29
2.5.15 Composição do leite e o efeito nos leitões	31
2.5.16 Influência do PPAR α na glândula mamária	31
2.6 Efeito do peso à nascença e ao desmame na produção	32
2.6.1 Morbilidade e mortalidade pré-desmame	33
2.6.2 Impacto do peso à nascença e ao desmame no crescimento	33
2.6.3 Suplementação com ácidos gordos aos leitões de menor peso	34

2.6.4	Uso de fibratos em leitões	35
2.7	Objetivos	35
3.	Material e métodos.....	37
3.1	Formação dos grupos	37
3.2	Administração do ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico	38
3.3	Pesagens dos leitões	38
3.4	Análise dos parâmetros séricos	38
3.5	Análise dos constituintes do leite.....	39
3.6	Análise dos ácidos gordos do leite	40
3.7	Análise estatística	40
4.	Resultados	41
4.1	Crescimento dos leitões	41
4.2	Produtividade na ninhada consecutiva	48
4.3	Composição do leite.....	49
4.4	Parâmetros séricos das porcas	51
5.	Discussão	52
6.	Conclusão	56
	Bibliografia	57
	Anexos	63
	Anexo I: Cálculos e valores da curva de crescimento dos leitões por grupos	64
	Anexo II - Cálculos e valores da curva de crescimento dos leitões por grupos e paridade.....	66
	Anexo III: Cálculos e valores da curva de ganho médio diário dos leitões por grupos.....	68
	Anexo IV: Cálculos e valores da curva de ganho médio diário dos leitões por grupos e paridade.....	70
	Anexo V: Outros cálculos efetuados	72

Índice de tabelas

Tabela 1: Resumo das atividades de caráter veterinário realizadas durante o estágio.	4
Tabela 2: Relação entre o número de leitões lactantes e a produção leiteira da porca e efeito na ingestão de leite pelos leitões.	26
Tabela 3: Aumento da produção leiteira na porca com a paridade.	27
Tabela 4: Composição do leite de porca.	28
Tabela 5: Composição de diferentes ácidos gordos do leite de porca e relação com a dieta.	30
Tabela 6: Distribuição das porcas por grupo e paridade.	37
Tabela 7: Observações efetuadas por grupo.	39
Tabela 8: Paridade das porcas, leitões nascidos, mumificados, leitões presentes às 24 h (Guardados às 24 h), esmagados e retirados, e eficácia do desmame.	41
Tabela 9: Peso vivo às 24 h, ao desmame e ganho médio diário dos leitões.	42
Tabela 10: Resultados dos ganhos médios diários (GMD) dos leitões nas 3 semanas e na globalidade da fase de lactação, por grupo e paridade das porcas.	43
Tabela 11: Resultados produtivos das ninhadas do período do ensaio e das ninhadas consecutivas.	48
Tabela 12: Constituintes do leite das porcas no quinto dia de lactação e peso às 24 h e GMD na 1ª semana dos leitões.	49
Tabela 13: Perfil dos ácidos gordos (% do total de ácidos gordos identificados) do leite das porcas ao quinto dia de lactação.	50
Tabela 14: Parâmetros séricos das porcas 5 dias pré-parto.	51
Tabela 15: Parâmetros séricos das porcas 5 dias pós-parto.	51

Índice de figuras

Figura 1: Vias de sinalização do PPAR dos diferentes subtipos.	12
Figura 2: Mecanismo de regulação génica pelos ligandos e de outros fatores via PPAR α . ..	14
Figura 3: Representação esquemática da transferência placentária de ácidos gordos para os fetos em suínos.	16
Figura 4: Evolução dos pesos das membranas placentares e do feto suíno durante a gestação.	18
Figura 5: Peso dos leitões às 24 horas relativamente aos nascidos totais da ninhada.	42
Figura 6: Curva do ganho médio diário (GMD) dos leitões dos dois grupos de porcas.	44
Figura 7: Curva do GMD dos leitões por grupo e paridade das porcas.	44
Figura 8: Curva de crescimento médio dos leitões por grupo de porcas.	46
Figura 9: Curva de crescimento médio dos leitões por grupo e paridade das porcas.	46
Figura 10: Relação entre a eficácia do desmame ou número de leitões desmamados e GMD total na lactação.	47
Figura 11: Relação entre a eficácia do desmame ou número de leitões desmamados e peso final na lactação.	48

Lista de símbolos

% – percentagem
mg – miligrama
g – grama
kg – quilograma
dl – decilitro
μl - microlitro
l – litro
Mcal – megacalorias
min - minuto
“ – polegadas
CO₂ – dióxido de carbono
°C – graus celsius
rpm – rotações por minuto

Lista de abreviaturas

8-S-HETE – 8-S-hydroxyeicosatetraenoic acid / Ácido 8-S-hidroxeicosatetranóico
β-HBA – Beta-hidroxibutirato
AA – Arachidonic Acid / Ácido Araquidónico
ACTH – Adrenocorticotropic hormone / Hormona adrenocorticotrófica
AGCM – Ácidos gordos de cadeia média
AGNE – Ácidos gordos não-esterificados
ALA – Alpha linolenic acid / Ácido alfa-linolénico
AP-1 – Activator protein 1 / Proteína ativador 1
ATP – Adenosine triphosphate / Adenosina trifosfato
c-jun – gene fator de transcrição AP-1
CoA – Coenzima A
DHA – Docosahexaenoic acid / Ácido docosahexanóico
DNA – Deoxyribonucleic acid / Ácido desoxirribonucleico
DPA – Docosapentaenoic acid / Ácido docosapentanóico
DR-1 – Direct repeat 1 / Repetição Direta 1
EPA – Eicosapentaenoic Acid / Ácido eicosapentanóico
FABP – Fatty acid binding proteins / Proteínas ligação ácidos gordos
FATP – Fatty Acid Transport Protein / Proteínas transportadoras de ácidos gordos
FIELD – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
GH – Growth hormone / Hormona crescimento
GMD – Ganho médio diário
HDL – High density lipoprotein / Lipoproteína de alta-densidade
HSP90 – Heat shock protein 90 / Proteína de choque térmico 90
IDCF – Intervalo desmame à primeira cobrição fecundante
IPQ – Instituto Português da Qualidade
LDL – Low-density lipoprotein / Lipoproteína de baixa-densidade
LPL - Lipoprotein lipase / Lipoproteína lipase
LTB4 – Leukotriene B4 / Leucotrieno B4
MIR – Mid-infrared / Infravermelhos-Médios

mRNA – Messenger ribonucleic acid / Ácido ribonucleico mensageiro
NF_κB – Nuclear fator kappa-light-chain-enhancer of activated B cells / Fator nuclear cadeia-leve-kappa potenciador de células B ativadas
NR1H3 – Nuclear Receptor, subfamily 1, group H, member 3 / Recetor nuclear, subfamília 1, grupo H, membro 3
oxLDL – oxidized low-density lipoprotein / lipoproteína de baixa-densidade oxidado
p65 – transcription fator p65 / fator transcrição p65
PPAR – Peroxisome proliferator activated receptors / Recetores ativados por proliferadores peroxissomais
PPRE – Peroxisome proliferator response element / Elemento de resposta proliferadores peroxissomais
PRRS – Porcine reproductive and respiratory syndrome / Síndrome reprodutivo e respiratório porcino
QTL – Quantitative Trait Locus / Locos de características quantitativas
RXR – Retinoid X receptor / Recetor x retinóico
SPF - Specific pathogen free / Sem patogénicos específicos
TAG - Triacilgliceróis
VA-HIT – Veterans Affairs High-Density Lipoprotein
VLDL – Very-Low-Density Lipoprotein / Lipoproteína de muito-baixa-densidade

1. Introdução

O principal propósito da produção de porcos é providenciar alimento para o Homem (de diversos tipos). Para tal a produção de suínos tem necessariamente duas preocupações principais: a qualidade da carne e a eficiência na produção. A história recente tem sido caracterizada pelo aumento em todo o mundo de necessidade de carne de suíno de alta qualidade devido ao aumento da população mundial e à exigência de uma melhor nutrição (Whittemore & Kyriazakis, 2006).

No contexto económico atual, apenas explorações bem geridas e organizadas apresentam hipóteses de se manterem ativas, numa variação contínua da economia e das necessidades de produção (Thornton, 2010).

Praticamente todas as explorações podem ser otimizadas em termos de eficiência económica e nem sempre são necessárias grandes alterações estruturais para aumentar a sua performance. Muitas vezes existe uma coexistência de pequenos erros de manejo, nutrição e biossegurança que comprometem seriamente os resultados da produção nas atuais condições de mercado, onde a diferença entre lucro e prejuízo é mínima para poder comportar a coexistência destes pequenos erros (R. Mesquita, comunicação pessoal, setembro 15, 2011).

Tradicionalmente, a ação de um médico veterinário assistente na produção suinícola intensiva concentra-se fortemente na prevenção de doenças e na avaliação global das explorações. A introdução de grandes densidades animais em sistemas confinados, fez emergir novos problemas, tanto para o manejo, como nas doenças. Os problemas de manejo são, na maioria das vezes, os principais responsáveis pelo aparecimento de doenças num efetivo. No entanto, o conhecimento das doenças que afetam os animais e o seu tratamento individual e de grupo é indispensável para uma assistência veterinária eficaz (R. Mesquita, comunicação pessoal, setembro 15, 2011).

Atualmente, a medicina veterinária estende-se a todas as áreas da produção. O papel do médico veterinário compreende o diagnóstico e tratamento de doenças em animais (individual e de grupo), a implementação de programas de gestão da saúde e do bem-estar animal, gestão da segurança alimentar e maximização da rentabilidade através da gestão técnica das explorações e no apoio à decisão económica dos produtores (R. Mesquita, comunicação pessoal, setembro 15, 2011).

Após o aparecimento de situações de hipogaláxia, logo no início de lactação, e tendo sido excluídas causas infecciosas, foram então solicitados os serviços de uma empresa de consultadoria da área de suinicultura, que sugeriram como possível causa desta situação a ocorrência de cetose e aconselharam o uso do ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico como protetor hepático (R. Mesquita, comunicação pessoal, setembro 30, 2011).

A presente dissertação está organizada com uma explicação do que são os fibratos (grupo no qual se encontra o ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico) e como atua o seu recetor nuclear (PPAR α) na regulação do metabolismo lipídico. Sendo o objeto de estudo a porca no periparto e o crescimento dos leitões, foram assunto de revisão bibliográfica os fatores que podiam estar relacionadas com a produção no periparto (tanto na porca como no leitão) e que poderiam influenciar a restante fase de lactação. Assim foram estudadas: a unidade placentar-feto porcino, com a apresentação dos fatores que envolvem o metabolismo lipídico e o papel do PPAR α /fibrato nesta fase; a produção de leite com a apresentação dos fatores que influenciam em termos quantitativos e qualitativos a produção de leite e a interferência do PPAR α /fibrato na glândula mamária; e o crescimento do leitão e fatores que podem influenciar a sua produção.

O ensaio foi dividido em 3 partes: a pesagem do leitão, como medida do seu crescimento; o perfil sérico de lipoproteínas (HLD-c, LDL-c, VLDL-c), triacilgliceróis, colesterol total e glucose, no periparto; a composição do leite na 1^a semana, nos seus constituintes principais (proteína, gordura e lactose) e no perfil de ácidos gordos.

1.1 Breve descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio

No âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária foram realizadas diversas atividades relacionadas com a assistência veterinária a suiniculturas. No primeiro mês efetuei tarefas de manejo em duas explorações, localizados na Azambuja e no Cartaxo, fiz o acompanhamento do manejo alimentar nas porcas e leitões nas maternidades (aproximadamente 90 porcas e 800 leitões, por semana), acompanhamento dos partos, com a secagem dos leitões recém-nascidos, resolução de distócias com administração de fármacos e manobras tocológicas. Administração de outros fármacos, como antibióticos e corticosteroides em leitões que sofressem de afeções, em especial articulares, mas também com sintomatologia de meningite. Realização de vacinações pré-desmame, vacinações pós-desmame na recria, também nas porcas de substituição na quarentena e a todas as porcas do efetivo. Também realizei inseminações a cerca de 25 porcas em duas semanas, deteção deaios em porcas e marrãs, sendo que as marrãs eram levadas aos varrascos.

Na exploração do Cartaxo realizei as mesmas tarefas descritas anteriormente e sendo o centro de produção das doses seminais e núcleo de multiplicação e recria das porcas de reposição, acompanhei também a recolha de sémen e o seu posterior tratamento, com verificação da qualidade morfológica dos espermatozoides, quantificação para diluição e posterior embalamento para envio das doses seminais às diferentes explorações. Também acompanhei a seleção zootécnica das futuras porcas de reposição para expedição às diferentes explorações.

No mês e meio seguinte realizei, juntamente com o orientador e o outro médico veterinário da empresa, visitas às explorações com diferentes intuitos: principalmente diagnósticos de gestação com recurso a ecógrafo portátil, seguida da visita à exploração como medida sanitária preventiva e/ou decorrente de algumas observações dos encarregados da exploração; e colheitas de sangue no âmbito do plano nacional de erradicação da doença de Aujeszky. Durante este período foi realizada uma dezena de necrópsias a leitões, a algumas porcas e alguns abates de urgência. Sendo a casuística diversa foi possível observar os efeitos da doença de Glässer por *Haemophilus parasuis*, artrites e meningites causada por *Streptococcus suis*, diarreias sanguinolentas por *E. coli*, disenteria suína por *Brachyspira hyodysenteriae*, presença de lesões respiratórias causadas por diferentes agentes, com especial impacto do *Mycoplasma hyopneumoniae*, e também por vírus, como o PRRS e PCV. No seguimento da observação de afeções respiratórias em porcos no final da engorda numa das explorações, visitámos o matadouro que estava a fazer os abates dos respetivos porcos e assim se confirmou lesões no aparelho respiratório, e posteriores análises confirmaram a ação de diferentes agentes. No início de novembro comecei o ensaio, tema desta dissertação, na exploração da Azambuja, onde realizei até ao fim do estágio pesagens dos leitões, recolha de amostras de sangue pré e pós-parto nas porcas e colheitas de leite.

Tabela 1: Resumo das atividades de caráter veterinário realizadas durante o estágio.

Atividade de assistência veterinária	Total
Ecografia para diagnóstico gestacional	400-500
Colheita de sangues - plano de erradicação de Aujeszky	300-400
Necrópsias	10
Eutanásia	1
Afeções observadas	
Necrose de Orelhas em Leitões e na Recria	20
Diarreia em Maternidade	4 explorações
Diarreia em Recria	5 explorações
Pneumonias	2 explorações
<i>Brachyspira hyodysenteriae</i> em engorda	1 exploração
Poliartrites	4 explorações
Meningite em leitões na maternidade	2 explorações
Mal Rubro	1 animal
Dermatite exsudativa	2 explorações
Doença dos edemas	1 animal
Rastreio e classificação de pneumonias	Visita ao Matadouro
Necrópsias em Leitões:	
Pneumonia compatível com <i>Mycoplasma spp.</i>	5
Pleuresias compatível com <i>Haemophilus parasuis</i>	3
Meningite	2

Após este primeiro estágio realizei um novo estágio na unidade de epidemiologia e bem-estar porcino (UEBEP) na Agência Francesa para Alimentos, Ambiente e Saúde e Segurança no Trabalho (ANSES), com a participação nos estudos do vírus influenza nas explorações em França, e no estudo do vírus da Hepatite E, enquanto zoonose, transmitida pelo consumo de fígado de porco, uma especialidade gastronómica no sul de França.

Durante este período acompanhei a equipa técnica na recolha de amostras (sangue e esfregaços fecais de leitões, porcos em crescimento, porcas e porcos em matadouro) e recolha de sinais sintomatológicos (como tosse, espirros e outros) com visitas todas as semanas a várias explorações e matadouros. Eram realizadas em média uma saída por semana aos matadouros e duas a três saídas por semana às explorações. No matadouro

procedíamos também a avaliação das lesões dos pulmões, e recolha de uma amostra do mesmo e de tecido muscular e fígado (no estudo da Hepatite E).

Durante este período pude ainda visitar o laboratório LDA22, com visita à secção de produção de autovacinas e a receção e posterior necrópsias dos animais (leitões, vitelos e aves). Também tive a oportunidade de visitar as instalações do laboratório de Virologia e Imunologia Porcina (VIP) da ANSES, um laboratório de referência da OIE, e também visitei as instalações onde efetuavam estudos com porcos SPF (sem patogénicos específicos), com elevadas condições de segurança, e as instalações onde faziam as cesarianas e posteriores procedimentos para se obterem estes porcos.

Acompanhei também um estudo de aprovação de um aparelho para atordoamento e morte por choque elétrico de suínos nas explorações, com o envolvimento de um especialista de neurologia veterinária, em que acompanhava os sinais neurológicos e cardíacos dos animais após receberem o choque elétrico.

Já perto do final do estágio tive a oportunidade de ver e analisar os dados referentes à evolução dos sinais clínicos e laboratoriais do vírus influenza numa das explorações que visitei, e compreender a sua dinâmica e a forma como os focos de doença apareciam, tendo sido muito interessante entender, com o suporte à arquitetura da exploração, essa mesma dinâmica.

Já em Lisboa, estive a preparar as amostras do leite de porca para posterior análise do perfil dos ácidos gordos em cromatografia gasosa, sobre a orientação da Doutora Susana Alves, que me guiou nos diferentes pormenores do protocolo.

2. Revisão bibliográfica

2.1 Desafio de produzir o porco moderno

O aumento do custo das matérias-primas tem conduzido ao encerramento de muitas explorações pecuárias. As margens dos produtores são cada vez mais escassas, pois a valorização dos seus produtos não é proporcional ao aumento generalizado dos custos de produção (Thornton, 2010). Estima-se que a população humana seja em 2050 de 9,15 mil milhões, e este rápido crescimento populacional continua a ser um importante fonte de necessidade de produção de proteína animal, mas também um impedimento para a segurança alimentar em alguns países (Thornton, 2010). Outro fator importante que determina a necessidade de alimento é a urbanização. Os principais locais onde se esperam que estes fatores tenham lugar são a Ásia (oriental e sul) e África Subsaariana. A urbanização tem um considerável impacto nos padrões de consumo dos alimentos em geral, e em particular na necessidade de produtos pecuários. A urbanização frequentemente estimula o melhoramento das infraestruturas, incluindo a cadeia de frio, e isso permite que bens perecíveis sejam comercializados mais largamente (Delgado, 2005). O terceiro fator que leva ao aumento da necessidade de produtos pecuários é o crescimento económico, com um crescimento médio anual de 2,1% de 1950 a 2000, sendo que o crescimento nos países industrializados vai ser mais lento que nos países em desenvolvimento (Thornton, 2010).

O peso da carcaça de suíno, desde 1960 a 2000, aumentou 20% (Food and Agriculture Organization [FAO], 2010), e os sistemas de produção pecuária intensiva em países industrializados são a fonte da maioria da produção de carne de porco mundial, e tais sistemas estão a ser estabelecidos nos países em desenvolvimento, particularmente na Ásia, para ir ao encontro das necessidades (Thornton, 2010). Em países desenvolvidos, o aumento do peso da carcaça vai contribuir para o aumento do crescimento da produção pecuária, enquanto a expansão do número de animais é esperado ser lento, pode até contrair em certas regiões. O rápido crescimento da necessidade em carne e leite pode aumentar o preço do milho e outros cereais. A necessidade por bioenergia está projetada vir a competir pelos recursos da terra e água, e isso vai exacerbar a competição pelo aumento da procura de terra para os recursos alimentares (Rosegrant, 2009). Se as mudanças no passado em relação à necessidade de produtos pecuários foram respondidas pela combinação de técnicas convencionais, tal como heterose e seleção intrarracial, as mudanças futuras vão seguramente encontrar-se nas novas tecnologias. No futuro, muitos dos países desenvolvidos irão continuar a realizar cruzamentos de animais de produção focados noutros atributos para além da produtividade, tal como qualidade do produto final, aumento do bem-estar animal, resistência às doenças e redução o impacto ambiental

(Leakey, 2009). As ferramentas da genética molecular vão provavelmente ter um considerável impacto no futuro. Por exemplo, testes de genes ou marcadores genéticos (QTL) afetando características fenotípicas e outras, que são difíceis de medir corretamente, enquanto os marcadores de qualidade da carne e resistência a doenças, vão ser particularmente úteis (Leakey, 2009). Outro exemplo, é o uso de animais transgênicos para fazer frente aos novos desafios, em combinação com novos métodos, como a clonagem. Tais técnicas podem mudar dramaticamente a produção pecuária. A seleção genômica deve ser capaz de pelo menos duplicar a taxa de ganho genético na indústria leiteira (Hayes, Bowman, Chamberlain, & Goddard, 2009) pela escolha baseada em informação de marcadores genéticos, em vez do *pedigree* e informação fenotípica (Thornton, 2010). Avanços na genômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica, são fortes campos de desenvolvimento que vão contribuir para o campo da nutrição animal e para continuar o crescimento e desenvolvimento. Compreender melhor os processos que envolvem a nutrição animal pode também contribuir para melhorar a gestão de alguns dos compromissos que surgem quando se opera a níveis elevados na performance animal (Thornton, 2010).

2.2 Fibratos

Fibratos é um acrônimo que deriva das substâncias que contêm ou são derivadas do fenoxisobutirato (Schütze-Segen Pharmazeutik, 2009), sendo os mais comuns e utilizados, clofibrato, gemfibrozil, bezafibrato, fenofibrato, ciprofibrato e o ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico (nome comum: 2-fenoxisobutirato) (Staels *et al.*, 1998). São ligandos dos recetores ativados por proliferadores peroxissomais alfa (PPAR α), assunto desenvolvido mais adiante.

2.2.1 A origem e a história dos fibratos

Os primeiros fibratos foram sintetizados em meados do ano 1950 e apresentaram, em ensaios, propriedades hipocolesterolémicas em ratos e em humanos (Lalloyer & Staels, 2010). Anos mais tarde, em Inglaterra, a Imperial Chemical Industries, selecionou vários ácidos gordos de cadeias ramificadas, inicialmente desenvolvidos como análogos de hormonas de plantas, e descobriu que vários derivados do ácido oxisobutírico diminuíam as concentrações totais de lípidos e de colesterol no plasma e fígado de rato (Lalloyer & Staels, 2010). As investigações continuaram até ser testado em pacientes hipercolesterolémicos, com efeitos na redução das VLDL (lipoproteínas de muito-baixa-densidade) e menor efeito na fração LDL (lipoproteína de baixa-densidade), e com boa tolerância em tratamentos de longo prazo (Lalloyer & Staels, 2010). Mas foram precisos 30 anos de árdua investigação para esclarecer o modo de funcionamento dos fibratos (em especial o clofibrato, usado nas

investigações anteriores). Foi descoberto então que tratamentos de longo prazo em ratos com clofibrato induziam hepatomegália como resultado de proliferações inexplicáveis de corpos de inclusão no citoplasma da célula hepática, chamados de peroxissomas (Hess, Staubli & Riess, 1965). Entretanto, várias companhias farmacêuticas nos anos 70 realizaram intensa investigação para melhorar a farmacologia e a atividade farmacocinética do clofibrato. Muitas modificações foram testadas: a cadeia ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico do clofibrato foi preservada e o átomo de cloro foi substituído por diferentes grupos hidrofóbicos (Lalloyer & Staels, 2010). Pelos anos 80, os ensaios clínicos em ratos e murganhos sugeriam um potencial efeito deletério nos humanos, devido à indução de carcinogênese hepática. Mas em 1983 ficou demonstrado que humanos e outros primatas pareciam ter resistência ao efeito da proliferação de peroxissomas, mais tarde comprovado epidemiologicamente (Blumcke *et al.*, 1983). Um renovado interesse surgiu assim no início da década de 90 quando a ação dos fibratos ficou esclarecida, e uma série de ensaios clínicos, como os VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) (Staels, Maes & Zambon, 2008) e no FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) (Keech *et al.*, 2005) corroboraram as descobertas iniciais do clofibrato por Harrold, Marmion e Gough (1969). Desde então são usados em diversos tratamentos em humanos como dislipidemia, diabetes tipo II, nas inflamações e problemas cardiovasculares (Lalloyer & Staels, 2010).

2.2.2 Utilização de fibratos em medicina veterinária

Os animais sempre foram usados em investigação como modelos de estudo de fármacos e de alterações provocados por estes nos seus organismos, para melhor se entender esse possível medicamento para uso humano. O fenofibrato, um membro da classe dos fibratos, tem já sido usado em Humanos, mas também está a ser usado nos estudos de obesidade canina, já que a severidade da doença esta diretamente relacionada com a circulação e concentração de lípidos. Estas intervenções têm por objetivo corrigir a dislipidemia e, particularmente, a hipertrigliceridemia, como forma de prevenir as doenças relacionadas com obesidade em cães e humanos. Por isso se estuda a eficácia na descida dos lípidos plasmáticos e de outros parâmetros lipídicos (Serisier *et al.*, 2006).

Também em animais de produção como as vacas leiteiras (Lithrland, Bionaz, Wallace, Loor, & Drackley, 2010) é sugerido o uso de fibratos e a Schütze-Segen Pharmazeutik (2009) recomenda-os em porcos para tratamento de desordens metabólicas associadas ao metabolismo lipídico, como a cetose.

Na bibliografia não se encontram descritas desordens metabólicas associadas ao metabolismo lipídico, em especial no período periparto. Apenas está descrito um caso na literatura (Alsop, Hurnik, & Bildfell, 1994) relativo a uma porca que teve sintomatologia e

siniais laboratoriais de cetose. Por parte de consultores e especialistas da suinicultura não é descartada a hipótese de existirem alguns casos, como cetose, ou outros problemas associados ao metabolismo lipídico, nas suiniculturas na fase do parto.

2.2.3 Regulação do metabolismo lipídico

A regulação do metabolismo dos lípidos e dos hidratos de carbono depende de hormonas como a insulina, glucagon, epinefrina e cortisol, atuando especialmente nos tecidos adiposos e musculares e no fígado (Lehninger, Cox & Nelson, 2008). Este mecanismo é sensível a estímulos, como a disponibilidade de nutrientes, a atividade física, o stress, a luz, a temperatura e as necessidades produtivas (Lehninger *et al.*, 2008). A coordenação das respostas aos estímulos devem ocorrer em diferentes níveis para assegurar um nível energético equilibrado e bem adaptado às necessidades; essas respostas variam desde funções hipotalâmicas até ao controlo direto dos lípidos nos tecidos (Lehninger *et al.*, 2008).

2.2.4 Regulação do metabolismo lipídico pelos fibratos

Fatores como ácidos gordos, prostaglandinas e leucotrienos são importantes para a regulação do metabolismo atuando como mediadores de diversas funções biológicas (Devchand *et al.*, 1996). Estes compostos são ligandos naturais dos recetores ativados por proliferadores peroxissomais – PPAR (Peroxisome proliferator activated recetores), enquanto que os fibratos são ligandos sintéticos (Staels *et al.*, 1998).

Nos roedores, os fibratos induzem a expressão de genes envolvidos no metabolismo intracelular dos ácidos gordos, tal como a β -oxidação peroxissomal e mitocondrial, ω -hidroxilação e cetogénese (Gulick, Cresci, Cairo, Moore & Kelly, 1994; Schoonjans, Staels & Auwerx, 1996). Outros estudos com animais sugerem que os fibratos também aumentam a captação pelo fígado de ácidos gordos não-esterificados por proteínas transportadoras de ácidos gordos específicas (FATP) e geração de ésteres de acil-CoA por acil-CoA sintetase, levando a um aumento da atividade da β -oxidação peroxissomal, da β -oxidação mitocondrial, a uma redução na acetil-CoA carboxilase e na atividade de síntese de ácidos gordos (Staels *et al.*, 1998). Apesar de os fibratos não induzirem β -oxidação peroxissomal em humanos, vão induzir uma captação de ácidos gordos, conversão e catabolismo através da via da β -oxidação mitocondrial (Staels *et al.*, 1998).

Estão descritos por Staels (1998) 5 mecanismos principais da ação farmacológica dos fibratos em tratamento de longo prazo, que se caracteriza por baixar os níveis plasmáticos de triacilgliceróis e colesterol:

- 1- Indução da lipólise das lipoproteínas. O aumento da lipólise das lipoproteínas pode ser um reflexo das mudanças intrínsecas da atividade da lipoproteína lipase (LPL) ou do aumento da acessibilidade das lipoproteínas para a lipólise pela LPL devido a uma redução do conteúdo da apolipoproteína C-III (apoC-III) na lipoproteína;
- 2- Indução da captação de ácidos gordos no fígado e diminuição da produção de triacilgliceróis. A indução da via da β -oxidação peroxissomal e mitocondrial com um decréscimo da síntese de ácidos gordos pelos fibratos resultando numa menor disponibilidade de ácidos gordos para a síntese de triacilgliceróis, um processo que é amplificado pela inibição da lipase hormona-sensível nos tecidos adiposos pelos fibratos;
- 3- Aumento da remoção das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Uso de fibratos resulta na formação de LDL com uma alta afinidade para o recetor LDL, que são assim catabolizados mais rapidamente;
- 4- Redução de lípidos neutros (ésteres de colesterol e triacilgliceróis), a diminuição de VLDL (aumento do catabolismo) e aumento das HDL, pode resultar do decréscimo dos níveis séricos de lipoproteínas (Schoonjans *et al.*, 1996). A ação dos fibratos de diminuírem os triacilgliceróis, relacionado com o decréscimo da síntese e aumento do catabolismo da VLDL, está associada com a inibição da expressão da apoC-III, um inibidor da lipoproteína lipase, e a indução da expressão da LPL e apoA-V (Lalloyer & Staels, 2010);
- 5- Aumento da produção de HDL e estimulação do transporte reverso do colesterol. Os fibratos aumentam a produção de apoA-I a apoA-II no fígado, o que pode então contribuir para o aumento das concentrações de HDL e uma maior eficiência no transporte reverso do colesterol (Schoonjans *et al.*, 1996; Lalloyer & Staels, 2010).

2.3 Recetores ativados por proliferadores peroxissomais (PPAR)

Os PPAR pertencem a uma superfamília de recetores nucleares hormonais e tem três diferentes subtipos: PPAR α , PPAR β/δ e PPAR γ (Abbott, 2009), os quais controlam uma grande variedade de funções celulares (Lalloyer & Staels, 2010).

2.3.1 Funções de cada subtipo de PPAR

O PPAR α é o mais importante e está envolvido no controlo da utilização celular dos lípidos. Atualmente sabe-se que os genes onde atua o PPAR α estão envolvidos na oxidação de ácidos gordos e no metabolismo lipídico, daí a sua importância no controlo de lípidos, nas respostas inflamatórias, cicatrização da epiderme, inibição do metabolismo do ácido araquidónico (Bensinger & Tontonoz, 2008; Abbott, 2009; Lalloyer & Staels, 2010). O PPAR γ é um componente necessário para a diferenciação dos adipócitos, controlo da inflamação, implantação embrionária, regulação do armazenamento lipídico e maturação dos macrófagos, e a PPAR β/δ está envolvido na oxidação lipídica e proliferação celular, mielinização, implantação embrionária, diferenciação dos adipócitos, catabolismo dos ácidos gordos no músculo esquelético, metabolismo da glucose, inflamação, cicatrização da epiderme (Bensinger & Tontonoz, 2008; Abbott, 2009) e no controlo da inflamação vascular associada com a aterogénese (Lalloyer & Staels, 2010). Sendo o PPAR α o maior responsável pelo metabolismo lipídico e ativado pelos fibratos, será então abordado com maior profundidade.

2.3.2 PPAR α

A ativação do PPAR α promove a transcrição de genes que vão estar envolvidos na cetogénese, no transporte de lípidos, na lipogénese, no metabolismo do colesterol, no transporte de ácidos gordos, na oxidação de ácidos gordos, na diferenciação dos adipócitos e na termogénese adaptativa (Figura 1) (Lalloyer & Staels, 2010).

2.3.3 Ligandos do PPAR α

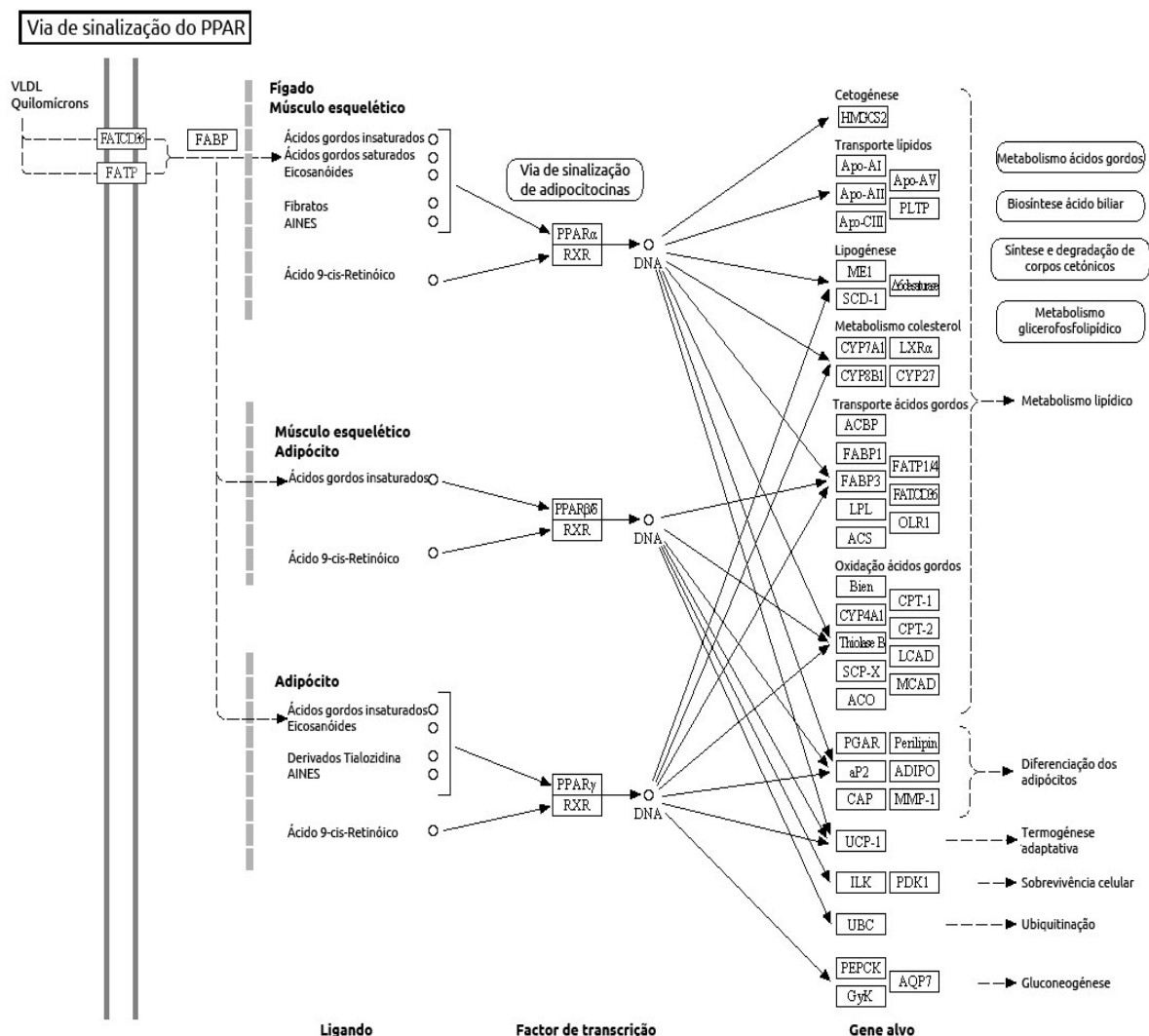
Os PPAR α podem ser ativados por uma grande variedade de compostos que ocorrem em forma natural, como seja ácidos gordos de cadeia longa, ácidos gordos saturados, ácidos gordos poli-insaturados como ácido araquidónico e linoleico, os icosanóides derivados do ácido araquidónico (Abbott, 2009) através do metabolismo da lipoxigenase, entre os quais se encontram os leucotrienos B₄ (LTB₄) e o ácido 8-S-hidroxiieicosatetranóico (8-S-HETE) (Staels *et al.*, 1998; Lalloyer & Staels, 2010). Já como ligandos sintéticos, temos como principais os fibratos (Lalloyer & Staels, 2010) e os anti-inflamatórios não-esteroides, como o ácido acetilsalicílico (Schoonjans *et al.*, 1996) (Figura 1).

2.3.4 Distribuição tissular e ativação do PPAR α

O PPAR α encontra-se principalmente em tecidos que têm altos níveis de β -oxidação peroxissomal e mitocondrial, como o fígado, coração, rim e músculo, mucosa intestinal e tecido adiposo castanho (Schoonjans, Staels & Auwerx, 1996), mas também em células com várias funções imunológicas (monócitos-macrófagos e macrófagos celulares, linfócitos) e em

células associadas à rede vascular (células endoteliais e em células do músculo liso). Também se encontram PPAR α em placas ateroscleróticas (Staels *et al.*, 1998).

Figura 1: Vias de sinalização do PPAR dos diferentes subtipos.



Adaptado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/biosystems/84457>

2.3.5 Mecanismo de regulação génica via PPAR α

Uma vez associado com os ligandos, o PPAR α heterodimeriza com o recetor X retinóico (RXR), formando um complexo heterodimérico PPAR α /RXR, que vai regular a transcrição genética juntando os elementos de resposta dos PPAR α localizados nas regiões dos genes formando um novo complexo ao nível dos genes denominado de PPRE (elemento de resposta a proliferadores peroxissomais). Assim é descrito o mecanismo clássico (Abbott, 2009; Lalloyer & Staels, 2010). Contudo, o PPAR α pode também reprimir a expressão do DNA unindo-se a este independentemente, o que produz uma interferência com diversos caminhos metabólicos, como o ativador proteico-1 (AP-1), como o fator nuclear kappa B (NFkB) e outros (Bensinger & Tontonoz, 2008; Lalloyer & Staels, 2010).

No entanto, existem várias variações possíveis para o mecanismo de regulação génica (Heuvel, 2007):

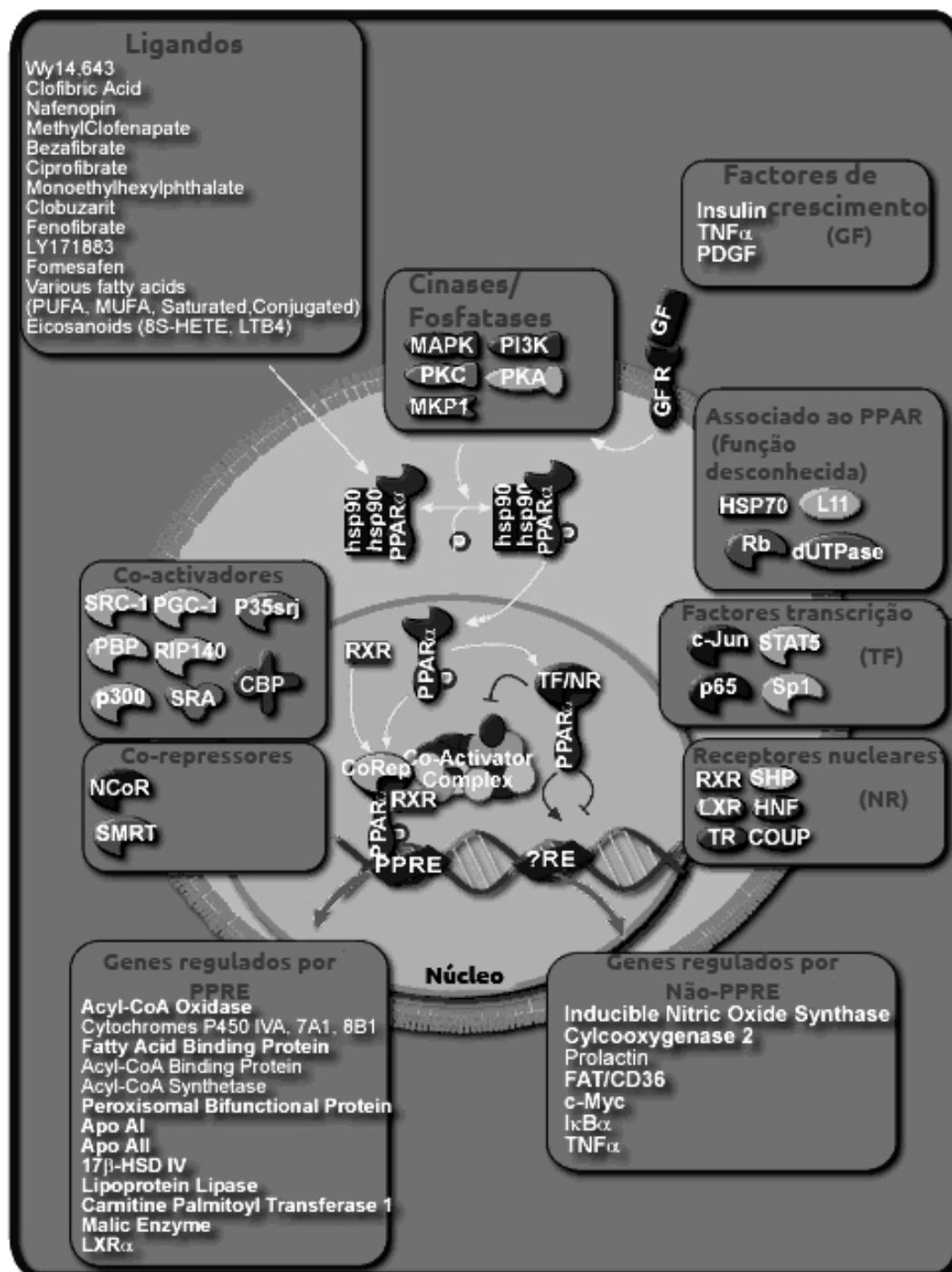
- 1) O ligando interage com PPAR α como um membro solúvel do núcleo. A ligação do ligando resulta na heterodimerização RXR, ligação ao DNA e recrutamento de coactivador;
- 2) O ligando interage como o PPAR α que pré-existe como complexo de DNA associado a proteínas corepressoras. A interação com ligandos causa a libertação do corepressor e associação com um coactivador;
- 3) Neste cenário, o PPAR α está presente no citosol, possivelmente complexado com HSP90 e/ou outros chaperones. Ligação do ligando causa uma mudança da conformação e translocação no núcleo.

Os cenários 4 e 5 requerem a regulação da expressão do gene pela via dos mecanismos não-clássicos:

- 4) O PPAR α é capaz de interagir e formar ligações no DNA com heterodímeros e com vários recetores nucleares, incluindo o recetor da hormona da tiroide. O sítio de ligação para estes heterodímeros não-RXR não necessita de ser o clássico DR-1 (Repetição directa-1) que se encontra no PPRE;
- 5) O PPAR α pode participar na regulação da expressão génica sem se ligar ao DNA. Pela associação com fatores de transcrição como c-jun ou p65, o PPAR α diminui a habilidade da AP-1 ou NF κ B para ligar às suas sequências relacionadas no DNA, respetivamente.

Também demonstradas neste cenário são dois meios para modificar a resposta da proliferação peroxissomal. A mais importante, a sinalização por fatores de crescimento, tem um efeito pronunciado na modificação pós-translacional do PPAR α (Figura 2). Várias vias de cinases afetam a atividade da PPAR α , apesar de cinases específicas e locais de fosforilação não terem sido determinados conclusivamente (Heuvel, 2007).

Figura 2: Mecanismo de regulação génica pelos ligandos e de outros fatores via PPAR α .



Adaptado de: http://www.biocarta.com/pathfiles/h_pparaPathway.asp

2.4 Unidade feto-placentária suína

Os porcos têm uma placenta epiteliocorial não-invasiva e a eficiência com que a placenta transporta nutrientes e oxigénio para os fetos é determinada pela área da superfície de contacto com a parede uterina (área da superfície de villus coriónico), pelo fluxo sanguíneo

na interfase materno-fetal, e depende da cinética de transporte transplacentar e dos transportadores (Whittemore & Kyriazakis, 2006).

A taxa de transporte de oxigénio é limitada pelo fluxo sanguíneo placentário. Em contraste, a abundância e a atividade de proteínas transportadoras específicas regula o transporte placentário de glucose, aminoácidos, iões e moléculas (Whittemore & Kyriazakis, 2006). O transporte placentário de glucose ocorre pela difusão facilitada mediada por um transportador envolvendo várias isoformas de transportadores de glucose (Whittemore & Kyriazakis, 2006). Muitos dos aminoácidos são transportados pela placenta contragradiente de concentração feto-materna por mecanismos dependentes de energia: estes incluem sistemas de transporte de aminoácidos sódio-dependentes e sódio-independentes que têm diferentes níveis de atividade (Whittemore & Kyriazakis, 2006). Glucose e lactato, produzido pelo metabolismo anaeróbico da glucose na placenta, são os principais substratos energéticos usados pelos fetos. Em condições normais, a oxidação de hidratos de carbono utiliza cerca de 75% do oxigénio captado pelo feto porcino. A maioria dos aminoácidos transferidos pelos fetos é usada na formação de tecidos novos, apesar de alguns serem usados para produção de energia através do metabolismo oxidativo (Whittemore & Kyriazakis, 2006).

Os corpos cetónicos atravessam facilmente as membranas placentárias e, como a glucose ou os ácidos gordos não-esterificados, ocorre um equilíbrio entre os compartimentos maternos e fetais (Steel, Rosebrough & McMurtry, 1984; Lindegaard, Damm, Mathiesen & Nielsen, 2006). Um sucesso mínimo foi alcançado para melhorar as reservas energéticas do feto através da dieta materna rica em gordura (Whittemore & Kyriazakis, 2006). Estudos sugerem uma incapacidade relativa para a transferência de ácidos gordos através da placenta porcina, o que poderia explicar os efeitos mínimos da dieta rica em gordura nos depósitos energéticos do feto (Whittemore & Kyriazakis, 2006).

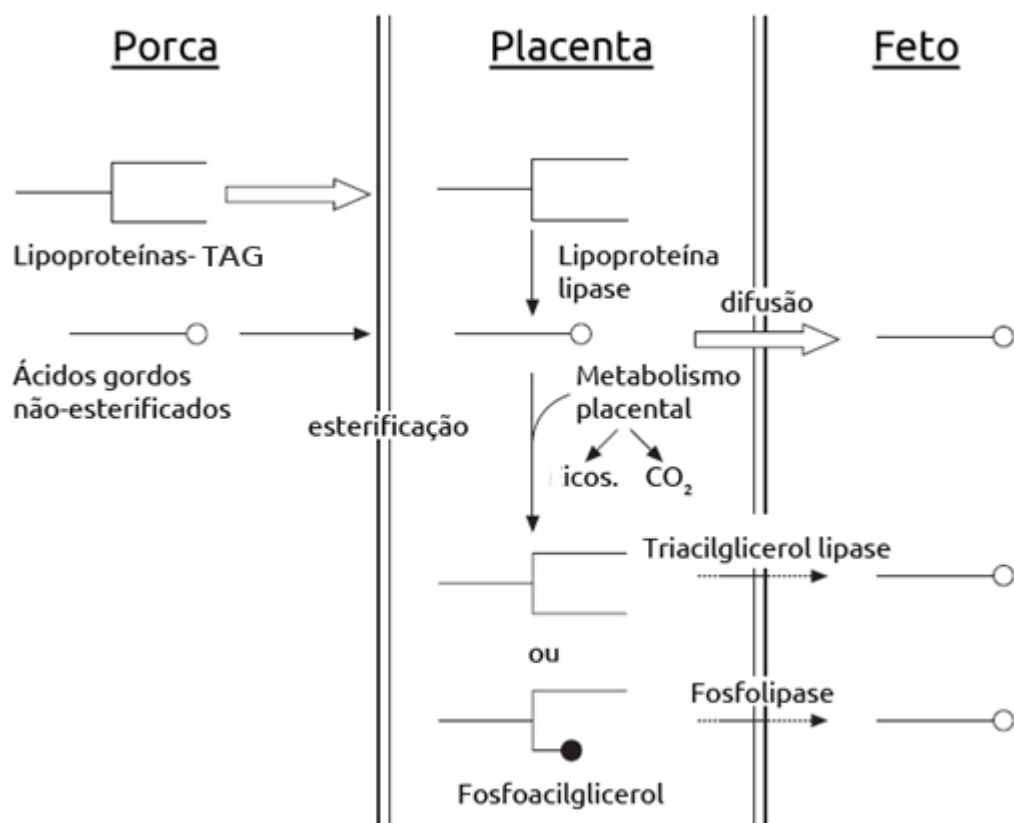
2.4.1 Transferência de lípidos entre placenta-feto

A baixa taxa de transferência de ácidos gordos pela placenta é a consequência de uma esterificação intermédia na placenta antes da libertação lenta de ácidos gordos para a circulação fetal (Thulin, Allee, Harmon & Davis, 1989). Uma captação ou uma libertação limitada dos ácidos gordos pela placenta podem ser mecanismos alternativos para um transporte restrito de ácidos gordos a partir da circulação materna para a circulação fetal (Whittemore & Kyriazakis, 2006). A teoria da esterificação intermédia indica que os ácidos gordos passam da corrente sanguínea materna para a placenta como ácidos gordos ligados a albumina, seguido de esterificação na placenta, ou como triacilgliceróis (Ramsay, Karousis, White & Wolverton, 1991; Herrera, 2002).

2.4.2 Ação da lipoproteína lipase na placenta

A lipoproteína lipase (LPL) é considerada importante para a liberação de ácidos gordos a partir dos triacilgliceróis plasmáticos e a sua subsequente captação pela placenta por esterificação ou transporte (Herrera, 2002; Lindegaard *et al.*, 2006). A atividade da lipoproteína lipase foi significativamente menor na placenta fetal do que na placenta maternal (Ramsay *et al.*, 1991), mas a ação da LPL na placenta é adequada para fornecer ácidos gordos aos tecidos placentares e, subsequentemente, ao feto porcino (Lindegaard *et al.*, 2006). Os ácidos gordos no feto são obtidos a partir da circulação materna, através da difusão facilitada ou através da ação da LPL (Figura 3) (Herrera, 2002; Lindegaard *et al.*, 2006). Estes ácidos gordos são então esterificados dentro da placenta por um curto tempo. Subsequentemente, os triacilgliceróis sofrem lipólise com a liberação de ácidos gordos não-esterificados por difusão para os capilares fetais e depois para a veia umbilical (Ramsay *et al.*, 1991; Herrera, 2002).

Figura 3: Representação esquemática da transferência placentária de ácidos gordos para os fetos em suínos.



Adaptado de Herrera (2002).

TAG – triacilgliceróis; icos. – icosanóides; CO₂ – dióxido de carbono.

2.4.3 Captação de ácidos gordos pela FABP (*fatty acid binding proteins*)

Uma insuficiente captação de ácidos gordos pode ser também a consequência de uma atividade inadequada das FABP (*fatty acid binding proteins*) no citoplasma (Ramsay *et al.*, 1991). As FABP demonstraram que facilitam a captação de ácidos gordos a partir da membrana celular (Ramsay *et al.*, 1991).

As FABP foram, então, propostas serem importantes na transferência de ácidos gordos a partir da membrana celular para vários componentes celulares (microsomas, mitocôndrias, etc.) (Ramsay *et al.*, 1991). Os níveis baixos de esterificação na placenta podem ser consequência de uma atividade das FABP insuficiente para assegurar um adequado aporte de ácidos gordos para o metabolismo (Ramsay *et al.*, 1991). Em adição, as FABP demonstraram promover a atividade de enzimas envolvidas na formação de triacilgliceróis. A inadequada atividade das FABP no tecido placentário pode representar as limitações aparentes no transporte de ácidos gordos para a circulação fetal, tanto por limitar a captação de ácidos gordos e/ou limitando a esterificação intermédia (Ramsay *et al.*, 1991)

2.4.4 Metabolismo lipídico pela placenta porcina

A lipólise na placenta porcina é maior na placenta materna do que na placenta fetal. Vários agentes potencialmente lipolíticos (norepinefrina, glucagon, GH, ACTH) não tiveram efeito ou tiveram apenas um efeito menor na taxa lipolítica de ambas as placentas fetais ou maternas. Também a taxa lipolítica de ambas as placentas materna ou fetal não foram afetados pela dieta materna (Ramsay *et al.*, 1991).

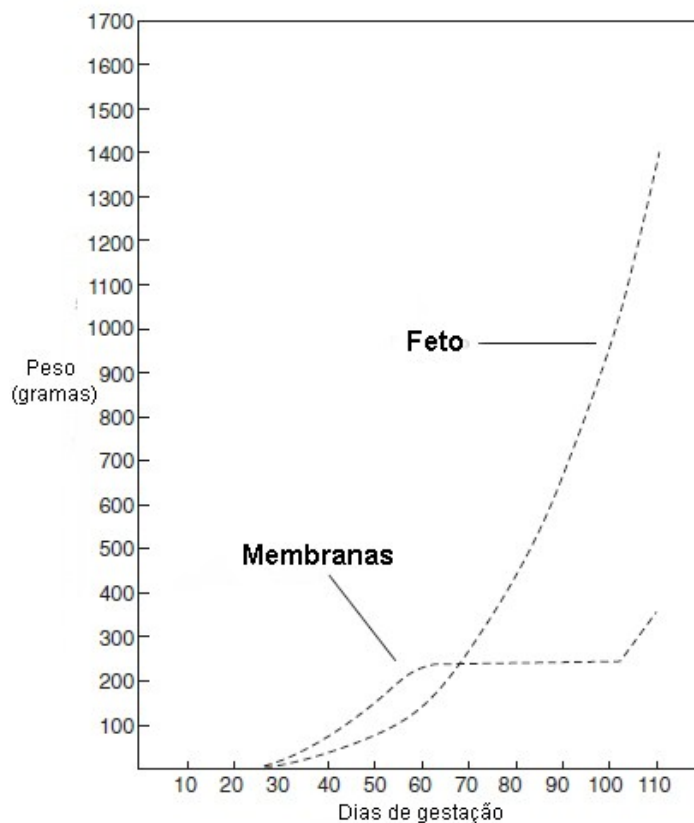
Em teoria, uma libertação contínua de ácidos gordos pela placenta através da atividade lipolítica deverá assegurar um fornecimento adequado de ácidos gordos para oxidação ou acumulação pelo feto e vai contribuir para uma acumulação mínima de lípidos dentro da placenta (Ramsay *et al.*, 1991; Herrera, 2002). De qualquer modo, a transferência de ácidos gordos da placenta para o feto é limitada. Mas a lipólise não é o fator limitante de fornecimento de ácidos gordos para o feto (Ramsay *et al.*, 1991).

2.4.5 Peso placentar e fetal

Existe uma variação considerável no peso das placentas e dos fetos dentro da mesma ninhada. Aproximadamente um terço das ninhadas das marrãs e das porcas contêm pelo menos um leitão que é significativamente menor que os outros leitões da ninhada (Whittemore & Kyriazakis, 2006). Estes leitões fracos ou leitões com crescimento retardado intrauterino têm um risco aumentado de mortalidade e morbilidade peri- e pós-parto e necessitam de um investimento adicional pelo produtor para atingir o peso de mercado (Whittemore & Kyriazakis, 2006). Evidências que a homogeneidade dos pesos dos leitões à nascença é conseguida por uma homogênea distribuição dos fetos pelo dia 30 de gestação,

sugerem que a insuficiente taxa de crescimento dos fetos desvia-se da trajetória normal logo no início da gestação (Figura 4) (Whittemore & Kyriazakis, 2006).

Figura 4: Evolução dos pesos das membranas placentares e do feto suíno durante a gestação.



Adaptado de Whittemore & Kyriazakis (2006).

Tentativas para aliviar as consequências de pesos de nascimento baixos apenas atingiram um sucesso limitado. Tomados em conjunto, essas observações sugerem que a rota mais produtiva seria desenvolver estratégias de gestão que promovam uniformidade dentro da ninhada em toda a gestação (Whittemore & Kyriazakis, 2006).

2.4.6 Papel do PPAR α no útero

No trabalho desenvolvido por Bogacka e Bogacki (2011) sobre o papel dos subtipos de PPAR no endométrio porcino, demonstrou-se que o PPAR α ativado por fenofibrato promoveu uma atenuação na produção de estrogénios. Observaram uma diminuição significativa na expressão de mRNA de PPAR durante os dias 11 e 12 de gestação, quando os estrogénios, produzidos pelos embriões desempenham um importante papel durante o reconhecimento materno da gestação na porca, e também registaram uma diminuição entre o dia 18 a 21 até dia 30 na expressão de mRNA de PPAR, devido possivelmente ao

aumento de estrogénios no útero, associado à implantação uterina do embrião (Bogacka & Bogacki, 2011). Também sugeriram, pelas observações, o envolvimento dos vários subtipos de PPAR na produção/secreção de prostaglandinas uterinas. Comparando com modelos de outras células (ex: células do ovário), sugeriram que os PPAR participam na fisiologia uterina, como produção de estrogénio, produção de citocinas, remodelação tissular ou angiogénese durante o ciclo éstrico e na gestação, sendo necessários mais estudos futuros (Bogacka & Bogacki, 2011).

2.4.7 Influência do PPAR α no metabolismo lipídico na unidade feto-placentar

Os estudos realizados com murganhos PPAR α -null não demonstraram anormalidades no desenvolvimento placentário, mas foi observado um aumento de abortos e mortalidades neonatais, sugerindo que o PPAR α pode estar envolvido nas trocas nutricionais mãe-feto (Yessoufou, Hichami, Bernard, Moutairou & Khan, 2006). Agonistas (clofibrato e leucotrieno B₄) dos PPAR α levaram à redução da concentração de vários tipos de lípidos (ácidos gordos não-esterificados, triacilgliceróis, fosfolípidos tissulares), do glicerol e do colesterol, nos fetos e placenta como resultado dos efeitos no catabolismo lipídico no tecido uterino e na síntese *de novo* de lípidos, em murganhos (Martínez *et al.*, 2008).

2.4.8 Metabolismo lipídico fetal

A gestação nos humanos e no suíno é um evento diabetogénico e, como tal, um estímulo cetogénico (aumento das concentrações tissulares de β -hidroxibutirato e de acetoacetato) (Steel, Rosebrough & McMurtry, 1984). É sugerido que a hipercetonémia materna altera o desenvolvimento fetal através da poupança dos resíduos de glucose, como substrato primário de energia para o crescimento e desenvolvimento. Este efeito de poupança de glucose leva a uma disponibilidade adicional de glucose para a síntese de glicogénio (Steel *et al.*, 1984).

Os corpos cetónicos podem ser também usados pelo feto para metabolismo e armazenamento. O fornecimento de corpos cetónicos pela porca pode levar a que sejam incorporados pelos lípidos fetais para armazenamento ou síntese membranária a uma taxa mais rápida do que são usados como fonte de energia. Mas a quantidade transferida é mínima, sugerida pela metabolização dos corpos cetónicos pela placenta (Robinson & Williamson, 1980).

Mediante a conversão para acetoacetato, o β -hidroxibutirato entra no metabolismo intermédio como acetil-CoA, poupando citrato mitocondrial para a geração de fragmentos de dois carbonos (Steel *et al.*, 1984). A acumulação de citrato inibe a glicólise com a acumulação de frutose-6-fosfato que por sua vez inibe a captação de glucose. A

hipercetonemia materna não afeta os depósitos fetais hepáticos de lípidos ou glicogênio (Steel *et al.*, 1984).

O armazenamento insuficiente de energia no feto porcino resulta numa alta taxa de mortalidade depois do parto. Pouco sucesso é obtido em melhorar a sobrevivência neonatal através da estimulação do armazenamento de lípidos e glicogênio através de um manejo alimentar com suplementação de lípidos ou hidratos de carbono (Ruwe, Wolverton, White & Ramsay, 1991). O jejum em porcas prenhas causa a mobilização de lípidos, mas o aumento de AGNE no plasma materno não aumenta o metabolismo placentário ou o armazenamento de nutrientes fetais, apesar da maior captação por parte do feto quando à maior concentração de AGNE circulantes no plasma materno (Ruwe *et al.*, 1991), sugerindo que o feto pode ser induzido a usar os ácidos gordos quando outras fontes de nutrientes estão em concentrações insuficientes (Ruwe *et al.*, 1991). Uma cetose induzida na segunda metade da gestação leva a um aumento do conteúdo fetal de glicogênio hepático, aumento da atividade do glicogênio sintetase, diminuição da atividade do glicogênio fosforilase e aumento da sobrevivência do leitão neonatal (Steel *et al.*, 1984).

O tecido adiposo dos fetos não parece ser um tecido importante para usar os ácidos gordos disponíveis porque a oxidação é mínima e a esterificação é reduzida (Ruwe *et al.*, 1991). Assim, o metabolismo de ácidos gordos parece não ocorrer geralmente até ao aleitamento e a cetogénese não é um componente importante no metabolismo hepático no feto porcino (Mersmann, 1974).

A distribuição fetal dos diferentes tipos de ácidos gordos é diferente da distribuição materna, o que suporta a hipótese que a placenta possa ter um transporte seletivo dos diferentes ácidos gordos ou que alguns dos tipos de ácidos gordos em circulação fetal são de origem fetal. O ácido araquidónico e linoleico são os ácidos gordos essenciais que se encontram em maior concentração no plasma fetal do que no plasma materno. A mobilização dos depósitos adiposos da porca não altera a metabolismo placentário de modo a que a glucose seja poupada para o uso fetal para permitir o aumento da síntese de depósitos de lípidos ou glicogênio e assim aumentar o potencial de sobrevivência neonatal (Ruwe *et al.*, 1991).

2.4.9 Metabolismo do leitão recém-nascido

Devido à falta de gordura corporal e a uma baixa capacidade de mobilização de lípidos corporais, baixa capacidade hepática para oxidar ácidos gordos e uma capacidade insuficiente de gluconeogénese para equilibrar com a procura de glucose, o leitão neonatal é dependente das reservas tecidulares de glicogênio como fonte de combustível metabólico durante períodos de privação alimentar (Steel *et al.*, 1984; Whittemore & Kyriazakis, 2006). A alta taxa de mortalidade em leitões é atribuída, em parte, à inadequada deposição de energia durante o processo de desenvolvimento uterino, complicado por um

subdesenvolvimento das vias metabólicas na altura do nascimento (Steel *et al.*, 1984; Whittemore & Kyriazakis, 2006).

Apesar da grande massa de glicogénio hepático disponível para o leitão recém-nascido para a homeostase e termogénese, este depósito de energia é rapidamente esgotado num período de 24h pós-parto mesmo que o aleitamento seja permitido (Steel *et al.*, 1984; Whittemore & Kyriazakis, 2006). O glicogénio muscular, que é no total mais abundante que o glicogénio hepático, rapidamente é utilizado durante o início do período pós-parto. No entanto, a glucose derivada deste depósito não está disponível para a homeostase da glucose sanguínea devido a falta de atividade da glucose-6-fosfatase neste tecido (Steel *et al.*, 1984).

2.5 Produção de leite nas porcas

A produção de leite das porcas é um dos mais importantes fatores limitantes para o crescimento dos leitões. A alta mortalidade está associada com a baixa produção de leite durante os primeiros dias pós-parto. Hipoglicémia e morte devido à baixa produção de leite não são incomuns em leitões recém-nascidos (Whittemore & Kyriazakis, 2006). Atingir a máxima quantidade e qualidade de leite da porca através de uma adequada nutrição durante a gestação e lactação melhora a sobrevivência e o crescimento da descendência (Whittemore & Kyriazakis, 2006). O facto de os leitões desmamados pesados atingirem mais rapidamente o peso de mercado que os leitões desmamados leves, tem especial interesse na exploração da lactação para aumentar globalmente o crescimento do leitão e na produção de porcos (Whittemore & Kyriazakis, 2006). O colostro e o leite são os fatores centrais na sobrevivência do leitão, no crescimento e na composição corporal até ao desmame. Variações no crescimento de leitões até ao desmame são largamente atribuídas à variabilidade no volume de leite e ao total de sólidos produzidos pela porca, enquanto outras variações podem ser devidas a fatores genéticos e ambientais (Whittemore & Kyriazakis, 2006).

Nas porcas lactantes altamente prolíficas 75% do total de energia ingerida e 90% do total de aminoácidos ingeridos são usados para a produção de leite (Renaudeau, Noblet & Dourmand, 2003).

2.5.1 Produção leiteira

O nível de produção leiteira é em parte uma função da capacidade lactacional da porca (o seu tamanho corporal, as suas reservas corporais e a sua nutrição) e é em parte uma função do estímulo de sucção do leitão (tamanho da ninhada, peso do leitão e vigor do leitão) (Whittemore & Kyriazakis, 2006). O pico da lactação ocorre por volta da 2ª e 3ª semana após o parto. A produção leiteira varia largamente entre as fêmeas individualmente,

tendo sido usado uma conversão da eficiência esperada de leite pelos leitões que revela um total de produção leiteira em 28 dias normalmente não inferior a 320 kg ou uma média de 11,5 kg diários (Whittemore & Kyriazakis, 2006). A ingestão de leite, em especial, dos sólidos totais do leite, pelos leitões segue naturalmente a curva de lactação e vai ter o pico na 3ª semana de idade com um consumo diário de cerca de 0,32 kg de sólidos por leitão (Whittemore & Kyriazakis, 2006). Os leitões têm um peso ao nascimento de 1,3 kg e um conteúdo de gordura à volta de 2% e 3 semanas mais tarde atingem um peso corporal de 6 kg ou mais, com cerca de 15% de lípidos (Whittemore & Kyriazakis, 2006).

2.5.2 Secreção de leite pela glândula mamária

Existem dois processos principais pelo qual os constituintes do leite são produzidos pelas células epiteliais das glândulas mamárias: a síntese e a difusão. Os constituintes principais do leite, que incluem a gordura (ácidos gordos e glicerol), as proteínas (caseína, β -lactoglobulina, α -lactalbumina, albumina e imunoglobulinas) e a lactose, são sintetizados nas células epiteliais a partir de precursores sanguíneos (Park & Haenlein, 2006). A gordura tem como precursores sanguíneos o acetato e β -hidroxibutirato formando ácidos gordos até cadeias de comprimento de 16 carbonos, que circulam na corrente sanguínea, enquanto o glicerol do leite pode provir da glucose por síntese *de novo* ou dos triacilgliceróis. As proteínas têm como precursores os aminoácidos presentes no sangue. A lactose tem como principal precursor sanguíneo a glucose (Park & Haenlein, 2006).

Os outros constituintes do leite, como a água, vitaminas e minerais, são difundidos do sangue para o lúmen alveolar sem sofrerem alterações nas células epiteliais e passam pelas próprias células epiteliais ou por entre as células (Park & Haenlein, 2006).

Foi demonstrado que os porcos não são capazes de reduzir a utilização de ácidos gordos pelos músculos de forma a poupar ácidos gordos para a produção de leite (Renaudeau *et al.*, 2003). No entanto, a oxidação nos tecidos adiposos está diminuída durante o início da lactação, um efeito que pode ser útil para conservar ácidos gordos livres nos tecidos adiposos para utilização em outros tecidos, incluindo na glândula mamária, via fluxo sanguíneo (Renaudeau *et al.*, 2003).

2.5.3 Utilização da glucose pela glândula mamária

A lactose tem como precursor a glucose captada pela glândula mamária, da qual 53% vai ser usada para a produção de lactose, 33% vai ser oxidada em CO₂ para a produção de energia (é sugerido que a glucose é a principal fonte de energia para a glândula mamária em porcas lactantes) e cerca de aproximadamente 14% da glucose restante é usada como precursora de lípidos via glicerol e síntese de ácidos gordos (Renaudeau *et al.*, 2003). Representando uma considerável proporção das necessidades totais de glucose corporal, a

captação de glucose arterial pela glândula mamária é aproximadamente de 70% (Renaudeau *et al.*, 2003). Os valores de captação de glucose, entre o fluxo arterial e venoso, são de aproximadamente 600-900 a 1200-1300 mg/l. A glucose representa 60% do total de matéria seca captada pela glândula mamária. Pode ser então estimado que é necessário aproximadamente 1330 g de glucose para suportar a produção de 11 kg diários de leite (Renaudeau *et al.*, 2003), sendo que a enzima chave da gluconeogênese, glucose-6-fosfatase, está virtualmente ausente na glândula mamária (Trottier, Shipley & Easter, 1997).

2.5.4 Utilização de lípidos pela glândula mamária

Pouca informação existe sobre a captação e metabolismo de precursores sanguíneos da gordura do leite pela glândula mamária da porca (Renaudeau *et al.*, 2003). Os triacilgliceróis são hidrolizados pela lipoproteína lipase nos capilares mamários e a produção de ácidos gordos, diacilglicerídeos, monoacilglicerídeos e glicerol é realizada pelas células epiteliais mamárias (Renaudeau *et al.*, 2003). A atividade da lipoproteína lipase é regulada mais de acordo com a necessidade da glândula mamária do que pela concentração de triacilgliceróis ou de ácidos gordos não-esterificados (Renaudeau *et al.*, 2003). A passagem de ácidos gordos não-esterificados é feita por difusão facilitada a favor do gradiente de concentração entre o sangue e as células mamárias, sendo que é realizada por proteínas transportadoras que podem saturar (Renaudeau *et al.*, 2003).

No trabalho de Renaudeau *et al* (2003) observou-se que cerca de 70% dos lípidos do leite da porca vêm diretamente de lípidos sanguíneos, através do relacionamento da composição dos ácidos gordos do leite e das reservas de gordura corporal quando as porcas estão em balanço energético negativo. Os restantes 30% de lípidos do leite são sintetizados *de novo* pela glândula mamária, sendo que a glucose é o principal precursor para a síntese *de novo* de lípidos na glândula mamária, consistente com a elevada captação de glucose relativamente à produção de lactose no leite (Renaudeau *et al.*, 2003).

2.5.5 Utilização de aminoácidos pela glândula mamária

A captação de metionina, lisina, isoleucina, fenilalanina e leucina pela glândula mamária ocorre em taxas superiores a 20%. Histidina, treonina e valina são extraídas a taxas mais baixas, menores que 15% (Trottier *et al.*, 1997; Renaudeau *et al.*, 2003). A captação de lisina pela glândula mamária da porca depende fortemente da concentração no plasma, sugerindo que o sistema de transporte da lisina não é um fator limitante na síntese de proteína do leite (Trottier *et al.*, 1997; Renaudeau *et al.*, 2003). Assim, a captação de lisina está fortemente relacionada com o nível de produção de leite, sendo que quando as necessidades para a produção máxima/potencial de leite são atingidas a captação de lisina

diminui. Os aminoácidos não-essenciais têm uma taxa de extração significativamente inferior comparada com a dos aminoácidos essenciais na porca lactante, sendo que, a glândula mamária tem capacidade de sintetizar aminoácidos não-essenciais a partir de aminoácidos essenciais (Trottier *et al.*, 1997; Renaudeau *et al.*, 2003). No caso da isoleucina e leucina, a captação no sangue excede a excreção no leite sugerindo que estes aminoácidos são usados para as necessidades de manutenção da glândula mamária ou como fonte de aminoácidos não essenciais ou como precursores para outras sínteses, como glucose ou lípidos (Trottier *et al.*, 1997; Renaudeau *et al.*, 2003).

Os aminoácidos retidos vão servir também como substratos de energia. A isoleucina é uma fonte de energia necessária para a biossíntese do leite, mas é mínima a sua importância como foi demonstrada com isoleucina marcada. Já os metabolitos da leucina como são o α -cetoisocaproato, isovalerato e β -hidroxib-metilbutirato demonstraram o aumento da secreção de gordura no leite (Trottier *et al.*, 1997).

2.5.6 Fatores que afetam a produção leiteira da porca

Vários fatores podem influenciar a produção leiteira da porca. Para começar a sua idade, avaliada pela sua paridade. Mas de uma forma sistemática, os fatores como o estado metabólico, a temperatura ambiente e a quantidade de tecido mamário são referenciados em quase todos os mamíferos como fatores que influenciam a produção leiteira. A frequência de aleitamento e o tamanho da ninhada acabam por ser específico dos suínos de entre os animais de produção utilizados, não só pelo seu comportamento, mas também devido à sua forte seleção nas últimas décadas para a prolificidade (Whittemore & Kyriazakis, 2006).

2.5.7 Frequência de aleitamento

A frequência de aleitamento influencia o volume de leite produzido pela porca. O aumento da frequência de aleitamento desempenha um papel no aumento da massa da glândula mamária e na produção de leite durante a lactação (Aulodist, Carlson, Morrish, Wakeford & King, 2000).

Os leitões começam a desenvolver as preferências para tetas específicas nas primeiras horas pós-parto. Períodos regulares de descida do leite e amamentação socialmente sincronizada começam aproximadamente 11 horas pós-parto (Kim, Easter & Hurley, 2001).

A frequência de amamentação difere entre porcas, em que tipicamente o intervalo entre os aleitamentos é de 30 a 70 minutos durante a primeira semana de aleitamento. Um aumento desde intervalo tem consequências negativas na produção de leite (Spinka, Illmacnn, Algiers & Stetkova, 1997; Aulodist *et al.*, 2000). Esta frequência é definida pela própria porca que em certas condições ambientais pode ajustar a flexibilidade da necessidade de leite

mudando os intervalos entre os aleitamentos, e também pelos leitões que podem tentar conseguir mais leite iniciando a amamentação mais cedo depois da última mamada, afetando assim diretamente a produção de leite (Aulodist *et al.*, 2000). A estimulação da produção de leite, não se deve diretamente a fatores fisiológicos, nutricionais, e/ou genéticos durante a lactação, mas a dois processos físicos, isto é, volume alveolar e frequência de esvaziamento (Aulodist *et al.*, 2000). Estes podem ser então influenciados por uma condição corporal subótima ou um perfil hormonal específico, que levem a menor volume alveolar e/ou intervalos alargados de amamentação e/ou à retenção de uma grande proporção de leite nos alvéolos durante a ejeção de leite (Aulodist *et al.*, 2000). O aumento da frequência tem um efeito positivo na glândula mamária por diminuir os efeitos inibitórios autócrinos (Aulodist *et al.*, 2000) da acumulação de leite e/ou por estimular a prolactina, somatotropina ou a libertação de outras hormonas galactopoiéticas (Spinka *et al.*, 1997; Aulodist *et al.*, 2000).

2.5.8 Tamanho da ninhada

A produção total de leite aumenta com o aumento do tamanho da ninhada, mas há uma diminuição de leite produzido por leitão, conforme demonstrado na tabela 2 (Kim *et al.*, 2001; Whittemore & Kyriazakis, 2006). Uma porca em lactação utiliza a maioria da gordura e da proteína da dieta para melhorar a sua condição corporal em vez de aumentar a produção de leite. Esta eficiência em utilizar os nutrientes da dieta depende do tamanho da ninhada, sugerindo que porcas que amamentam ninhadas grandes utilizam os nutrientes da dieta mais eficientemente que porcas que amamentam ninhadas pequenas (Kim *et al.*, 2001). É também interessante verificar que as porcas produzem leite mais rico em sólidos dependendo do tamanho da ninhada. O tamanho da ninhada parece ser o maior fator determinante para a captação de aminoácidos pela cadeia mamária através do fluxo sanguíneo (Kim *et al.*, 2001). As glândulas mamárias da porca com ninhadas grandes podem ser mais eficientes a produzir leite porque a redução do ganho de peso individual dos leitões foi de apenas 73% da diminuição da taxa de crescimento da glândula mamária observado em resposta ao aumento do tamanho da ninhada (Kim *et al.*, 2001). Tentativas para aumentar o tamanho da ninhada através da adoção-cruzada de leitões em raças modernas ocidentais não são eficazes devido à perda da função da lactação e à involução irreversível (Kim *et al.*, 2001). Esta involução é caracterizada por mudanças substanciais em termos morfológicos e histológicos do tecido, mudanças na composição da secreção e perda de células epiteliais de secreção (Ford, Kim, Rodriguez-Zas & Hurley, 2003). Um processo que dura pelo menos até ao sétimo dia pós-desmame, sendo que está já avançado no segundo dia pós-desmame, no qual a maioria da perda de células já ocorreu.

A reiniciação da lactação, aproximadamente dois dias após o desmame é muito difícil impossibilitando a adoção de uma nova ninhada (Ford *et al.*, 2003).

Tabela 2: Relação entre o número de leitões lactantes e a produção leiteira da porca e efeito na ingestão de leite pelos leitões.

Número de leitões	Produção leiteira por porca (kg/dia)	Ingestão de leite por leitão (kg/leitão/dia)
6	8,5	1,4
8	10,4	1,3
10	12	1,2
12	13,2	1,1

Adaptado de Whittemore & Kyriazakis (2006).

2.5.9 Temperatura ambiente

A temperatura ambiente também afeta a composição do leite e a produção leiteira durante a fase de aleitamento porque esta depende do fluxo sanguíneo que irriga os capilares da pele de forma a dissipar o calor corporal (Renaudeau *et al.*, 2003). Por exemplo, o tempo que a porca passa deitada depende da necessidade de perda de calor corporal por condutividade para o pavimento (Renaudeau *et al.*, 2003).

A taxa de perda de calor depende da taxa de fluxo sanguíneo na região. Isto significa que a glândula mamária vai estar envolvida na dissipação de calor corporal em conexão com o aumento do tempo que a porca passa deitada quando a temperatura ambiente aumenta (Renaudeau *et al.*, 2003). A aparente ineficiência da glândula mamária da porca em ambientes quentes pode estar relacionada com o aumento da proporção de fluxo sanguíneo que irriga os capilares da pele de forma a dissipar o calor (Renaudeau *et al.*, 2003).

A capacidade única das porcas lactantes conseguirem mobilizar as reservas corporais e redistribuir o fluxo sanguíneo pela pele para aumentar a perda de calor e/ou alterar a função endócrina são sugeridos para explicar a diminuição do fornecimento de nutrientes para a glândula mamária de porcas multíparas mantidas em ambientes quentes (Renaudeau *et al.*, 2003). Porcas mantidas a 20°C tendem a perder mais peso corporal que porcas mantidas a 28°C, apesar de a perda da camada de gordura subcutânea ser similar. O tamanho médio da ninhada, a taxa de crescimento e a produção de leite também não foram diferentes, apesar de os valores de gordura e lactose serem inferiores na ordem dos 3 a 5%, e não ter havido diferenças significativas na proteína (Renaudeau *et al.*, 2003).

A taxa de extração de glucose diminui à medida que o fluxo de sangue arterial aumenta, de modo a prevenir o desenvolvimento de hipoglicemia em ambientes quentes, diminuindo por

consequência a produção de leite e os constituintes, como a lactose e a gordura, dos quais a glucose é precursora (Renaudeau *et al.*, 2003).

2.5.10 Estado metabólico

O estado metabólico da porca também reflete a quantidade de leite produzido durante a lactação. No início da lactação, a composição do leite depende da condição corporal da porca. A composição corporal da porca ao parto influencia a quantidade de leite produzido na lactação. O crescimento dos leitões correlaciona-se positivamente com a perda de peso durante a 3ª semana (Whittemore & Kyriazakis, 2006). A paridade também provoca alterações na quantidade de leite produzida (Tabela 3).

Tabela 3: Aumento da produção leiteira na porca com a paridade.

Paridade	Produção leiteira média diária (kg)
1	8
2	10
4	11
6	12
8	10

Adaptado de Whittemore & Kyriazakis (2006).

2.5.11 Quantidade de tecido mamário

A produção leiteira é determinada pela quantidade de tecido mamário presente na glândula, que por sua vez depende da produção da lactação anterior (Ford *et al.*, 2003).

Foi encontrada uma correlação significativa entre o ganho médio diário dos leitões e o peso da glândula mamária. Leitões mais pesados e ativos estimulam a glândula mamária, extraíndo mais eficazmente o leite, resultando numa maior taxa de crescimento de tecido mamário (Aulodist *et al.*, 2000).

A taxa de regressão de glândulas não mamadas é afetada pela energia da dieta e pelo nível de proteína que a porca ingere durante a lactação. A taxa de regressão de glândulas não mamadas é geralmente mais lenta sobre condições nutricionais no qual o crescimento das glândulas mamadas é mais rápido (Kim *et al.*, 2001).

Não só a quantidade de tecido mamário influencia o crescimento dos leitões como também as diferenças entre as glândulas mamárias anteriores e posteriores influenciam. Nas anteriores é mais elevada a expressão de proteínas, em especial, das imunoglobulinas no caso do colostro, contribuindo para uma melhor imunidade passiva e de outras proteínas que vão melhorar o desenvolvimento intestinal dos leitões, bem como da integridade do epitélio e saúde da glândula mamária das porcas lactantes, tendo ulteriores implicações

num aumento da performance de crescimento e sobrevivência de leitões recém-nascidos (Wu, Wang, Wu, Kim, Chen & Wang, 2010).

2.5.12 Composição do leite de porca

O conteúdo em sólidos totais, proteínas e cinzas são superiores no colostro na maioria dos mamíferos comparado com o leite obtido durante a segunda e a terceira semana pós-parto (Whittemore & Kyriazakis, 2006). A diferença mais impressionante é a alta concentração de proteínas no colostro, em grande medida constituída por globulinas (lactoglobulinas e imunoglobulinas) (Whittemore & Kyriazakis, 2006).

Tabela 4: Composição do leite de porca.

Parâmetros			Sólidos	Proteína	Gordura	Lactose	Energia
Ref. ^a	Estado	Fase	%	%	%	%	Mcal/kg
bibliográfica/grupo							
Titlon <i>et al.</i> , 1999		21 dias	19.48	5.31	7.72		1.19
Controlo							
Titlon <i>et al.</i> , 1999		21 dias	21.16	5.13	9.59		1.37
Adição banha							
Whittemore & Kyriazakis, 2006				5.5	9.0	5.0	
Park & Haenlein, 2006		2 - 3 semanas	16,9	5,1	5,4	5,7	
Park & Haenlein, 2006		20 ou 21 dias		5,2	7,2	5,0	
Aulodist <i>et al.</i> , 2000	Primíparas	6 dias		4.6	8.5	5.8	
Renaudeau <i>et al.</i> , 2003	Múltiparas 20°C	12 e 19 dias	17.3	5.3	5.9	5.7	1.06
Renaudeau <i>et al.</i> , 2003	Múltiparas 28°C	12 e 19 dias	17.3	5.2	5.7	5.4	1.06

Os níveis de proteína e gordura do leite das porcas variam de uma maneira curvilínea durante a lactação. A gordura do leite é mais elevada no início da lactação e mais baixa por volta do dia 20 (Whittemore & Kyriazakis, 2006). Os níveis de proteína no leite da porca seguem um padrão semelhante ao da gordura mas não variam tanto como a gordura (Whittemore & Kyriazakis, 2006). Na tabela 4 estão presentes valores dos principais constituintes do leite sobre condições diferentes.

2.5.13 *Uso da dieta para a manipulação da composição do leite da porca*

O fornecimento de quantidades adequadas de nutrientes às porcas durante a lactação é importante para atingir o rendimento máximo de leite. Isto é, a ingestão de proteína e energia pela porca durante a lactação vai influenciar o crescimento estrutural da glândula mamária e influenciar o potencial produtivo da lactação (Whittemore & Kyriazakis, 2006). Porcas primíparas e multíparas têm que ser alimentadas com diferentes regimes alimentares devido a necessidades diferentes. Ao contrário das porcas multíparas, que mostram uma maior produção leiteira durante a lactação, as porcas primíparas tendem a dirigir uma maior quantidade de energia para a taxa de crescimento ao invés da produção de leite, com a consequente menor quantidade de leite produzido (Whittemore & Kyriazakis, 2006).

As porcas tipicamente perdem peso durante a lactação através da mobilização de reservas corporais para suportar a produção de leite, pelo que a suplementação da dieta com gordura tornou-se um método atrativo para aumentar a ingestão de energia durante a lactação. Porcas que consomem dietas suplementadas com gordura (ex: banha) não só apresentam um aumento de ingestão de energia metabolizável, mas também a composição de leite modifica-se e aumenta o valor energético de ganho de peso do leite (Whittemore & Kyriazakis, 2006).

Não ocorrem diferenças na produção de leite nas primíparas com a adição de gordura na dieta. Isto sugere que as porcas primíparas são incapazes de usar o aumento da ingestão de gordura para aumentar a produção de leite por causa do seu baixo potencial para produção de leite e por desvio da energia para o seu crescimento (Titlon, Miller, Lewis, Reese & Ermer, 1999).

O leite de porcas alimentadas com dietas com gordura elevada durante a lactação contém elevadas concentrações de gordura. Alguns investigadores referiram um aumento do peso ao desmame em resposta a uma dieta gorda enquanto outros não observaram efeitos na taxa de crescimento da ninhada (Titlon *et al.*, 1999).

Vários estudos indicaram que a produção de leite aumenta nas porcas multíparas quando é ingerida dieta suplementada com gordura durante a lactação. Os leitões de porcas alimentadas com suplemento de gordura (10% banha) aumentaram a percentagem de gordura do total da carcaça e diminuíram um pouco a percentagem de proteína (Titlon *et al.*, 1999).

2.5.14 *Influência da composição de ácidos gordos da dieta no leite*

A composição de ácidos gordos da dieta influencia a composição de ácidos gordos nos diferentes tecidos dos porcos, dos leitões e do leite. É sugerido que há diferentes mecanismos para o metabolismo de diferentes ácidos gordos em diferentes tecidos. O

aumento de ácido α -linolénico no primeiro dia pós parto nos leitões implica que este ácido é preferencialmente transportado da dieta da porca para os leitões via leite, do que por transferência placentária (Samples, Pickova Högberg & Neil, 2011).

Mas sem melhoramento considerável da composição corporal da porca, o leite da porca pode ser manipulado para diminuir a mortalidade em leitões. Através da diminuição da quantidade de gordura no leite, a condição corporal da porca para a próxima lactação pode ser mantida, já que a gordura no leite reflete a quantidade de gordura perdida pela porca. A condição corporal da porca está relacionada com a quantidade de leite produzido durante as subseqüentes lactações. Adição de ácido linoleico conjugado na dieta da porca reduz o conteúdo de gordura no leite sem afetar o crescimento dos leitões e a necessidade de energia na lactação (Whittemore & Kyriazakis, 2006).

Tabela 5: Composição de diferentes ácidos gordos do leite de porca e relação com a dieta.

Ácidos gordos %	Grupo controlo <i>n</i> = 17		Grupo adição banha <i>n</i> = 17	
	Dieta	Leite	Dieta	Leite
Cáprico (C10:0)	-	0,18 ^a	-	0,01 ^b
Láurico (C12:0)	-	0,21	-	0,18
Mirístico (C14:0)	ND	2,78 ^a	0,73	2,47 ^b
Palmítico (C16:0)	2,16	18 ^a	8,83	15,61 ^b
Palmitoleico (C16:1)	ND	7,50 ^a	0,69	4,48 ^b
Esteárico (C18:0)	0,35	1,74 ^a	5,19	2,35 ^b
Oleico (C18:1)	2,64	12,34 ^a	11,03	17,46 ^b
Linoleico (C18:2n-6)	94,50	56,67	73,24	56,65
Linolénico (C18:3n-3)	0,32	0,34 ^a	0,20	0,23 ^b

Valores da dieta por grupo:

Grupo Controlo – 3,93 Mcal/kg, Proteína Bruta 19,34%, Lisina 0,97%, Gordura Bruta 2,63%

Grupo adição banha - 4,40 Mcal/kg, Proteína Bruta 18,63%, Lisina 0,96%, Gordura Bruta 11,58%

ND – valores abaixo do limiar de deteção

(-) – parâmetro não medido

^{a,b} – diferenças detetadas no tipo de dieta utilizada (P < 0,05)

Adaptado de Titlon *et al* (1999).

A adição de gordura à dieta durante a lactação altera a concentração de ácidos gordos no leite (Tabela 5). A diminuição da percentagem de ácidos mirístico e palmítico no leite das porcas alimentadas com 10% de banha sugere a redução da síntese *de novo* de ácidos gordos pela glândula mamária ou tecido adiposo (Titlon *et al.*, 1999). É suportado pela síntese *de novo* de ácidos gordos pelas porcas controlo e pelo aumento da percentagem de

ácido mirístico no tecido adiposo das mesmas, e como não estava presente na dieta sem banha (controle) só pode ser o produto de síntese de ácidos gordos pelo tecido adiposo (Titlon *et al.*, 1999). Em porcas lactantes ocorre um aumento da taxa de lipogénese nos tecidos adiposos, comparando com porcas gestantes. Também há diminuição da taxa de catabolismo dos aminoácidos para uso como fonte de energia em porcas lactantes quando alimentadas com suplemento de gordura (Titlon *et al.*, 1999)

2.5.15 Composição do leite e o efeito nos leitões

Está bem estabelecido que a manutenção de crescimento ótimo e desenvolvimento pré e pós-natal necessita de ácidos gordos polinsaturados n-3. A retina e o cérebro dos mamíferos são bastante rico em ácido docosahexanóico (DHA, C22:6n-3) e ácido araquidónico (AA, C20:4n-6) (Samples *et al.*, 2011). Foi demonstrado que a suplementação da dieta das porcas com óleo de salmão aumentou a sobrevivência dos leitões durante a lactação apesar do menor peso ao nascimento dos leitões (Samples *et al.*, 2011). Dietas com elevado rácio de ácidos gordos polinsaturados/saturados tiveram valores aumentados de digestibilidade da gordura na dieta da porca, o que é importante pois o conteúdo total de lípidos nos leitões é bastante baixo e necessitam de armazenar gordura (Samples *et al.*, 2011). A possibilidade de aumentar ácidos gordos n-3 pela adição de ácido alfa-linolénico (ALA) no alimento das porcas, aumentando a proporção de DHA e DPA (ácido docosapentanoico, 22:5 n-3) no cérebro de leitões indica que a inclusão de ALA na dieta das porcas pode influenciar a composição cerebral de ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa nos leitões pós-nascimento (Samples *et al.*, 2011). O transporte de ácidos gordos pela porca para o feto/leitão difere entre os diferentes ácidos gordos. Enquanto o ALA é transportado preferencialmente via leite, o DHA é provavelmente transportado maioritariamente via corrente sanguínea para o útero (Samples *et al.*, 2011).

2.5.16 Influência do PPAR α na glândula mamária

O trabalho de Gutgesell *et al* (2009) em murganhos sugere que ocorre uma baixa expressão do PPAR α em tecidos com altas taxas de utilização de ácidos gordos, como o fígado, o músculo-esquelético e o coração, e subsequentemente reduz a utilização de ácidos gordos durante a lactação, levando a uma aumento do fluxo de AGNE e lipoproteínas para o tecido mamário. Assim ocorre uma poupança de substratos para a produção de leite. O PPAR α quase não é expresso indicando que não desempenha um papel essencial na captação de ácidos gordos na glândula mamária e na produção de ácidos gordos *de novo* (Gutgesell *et al.*, 2009). Num estudo mais recente em porcas, demonstraram que genes alvos envolvidos na β -oxidação mitocondrial e peroxissomal (LCAD e ACO, respetivamente) no tecido adiposo estão com uma baixa expressão durante a fase inicial da lactação (dia 7), indiciando

que a oxidação de ácidos gordos nestes tecidos está reduzida (Ringseis, Heller, Kluge & Eder, 2011). Mas no dia 17 da lactação já não observaram este efeito, devido possivelmente ao facto da mobilização energética do tecido adiposo em porcas ser normalmente superior na segunda metade da lactação do que na primeira metade (Ringseis *et al.*, 2011). Neste estudo demonstram que, ao contrário dos roedores, as porcas não são capazes de diminuir a utilização de ácidos gordos nos músculos durante a lactação, não tendo sido observada uma baixa expressão de PPAR α nos músculos em porcas durante a lactação (Ringseis *et al.*, 2011).

2.6 Efeito do peso à nascença e ao desmame na produção

A seleção para o tamanho da ninhada é negativamente correlacionada com o peso à nascença. O aumento do número de nascidos vivos, o menor peso médio dos leitões à nascença e variação do peso à nascença contribuíram para uma maior mortalidade de leitões (Whittemore & Kyriazakis, 2006). Adicionalmente, leitões nascidos com baixo peso frequentemente experimentam baixos ganhos de peso e baixa sobrevivência em subseqüentes fases de produção. O uso de produção em 3 fases e sistemas de produção de *all-in/all-out* fez com que a taxa de crescimento seja extremamente importante desde a maternidade até ao acabamento (Smith, Stalder, Serenius, Baas & Mabry, 2007).

Ao desmame aos 21 dias, leitões pesando menos que 3,6 kg requerem um elevado nível de manejo (ex: cuidados individuais, colocar leitões leves separadamente de grupos maiores de leitões recentemente desmamados) e dietas mais complexas, o que aumenta o custo de produção para o produtor (Gondret *et al.*, 2005). Estudos indicam que leitões pesando menos de 1 kg à nascença têm muito menor probabilidade de estarem vivos ao desmame ou de produzir o porco padrão. Assim 86% dos leitões nascidos abaixo dos 0,80 kg não sobreviveram até ao desmame (Gondret *et al.*, 2005). Por outro lado quando porcos leves são colocados em parques com porcos pesados durante o período pós-desmame, eles competem menos para se alimentarem do que fazem porcos mais pesados (Gondret *et al.*, 2005).

Um porco padrão é definido como um porco que está dentro dos limites do peso de mercado e que não é substancialmente penalizado ou beneficiado sobre o preço ou valor base estabelecido. Crescimento lento ou abaixo do porco padrão interrompe o fluxo dos porcos nos pavilhões de engorda/acabamento que têm que ser esvaziados e limpos a tempo de receber o novo grupo de porcos no sistema *all in/all out*, tradicional na produção intensiva norte-americana (Smith *et al.*, 2007). Em última análise, porcos de peso-baixo à nascença têm baixos pesos corporais nas fases subseqüentes e são incapazes de encontrar o peso ideal de mercado exigido pela indústria processadora, ocorrendo em penalidades económicas associadas, comparados com os porcos que tiveram um crescimento padrão

durante o mesmo período (Smith *et al.*, 2007). Alternativamente, eles podem ser alimentados durante mais tempo, ocorrendo um custo alimentar e estrutural adicional para conseguirem obter um peso de mercado mais desejável. Ambas as situações reduzem o rendimento potencial para as operações de produção de porco (Smith *et al.*, 2007). A gestão desempenha também um papel significativo na taxa de sobrevivência e é importante determinar um limiar para o peso à nascença acima do qual salvar os leitões é economicamente viável (Smith *et al.*, 2007). Os produtores devem desenvolver a seu próprio limiar para determinar que leitões devem ser eutanasiados ou considerados sub-padrão dependendo da disponibilidade de mercados alternativos para vender porcos leves. Alternativamente, instalações diferentes de baixo-custo podem ser usadas para criar porcos leves na tentativa de aumentar a receita do produtor (Smith *et al.*, 2007).

Leitões que são leves ao desmame são leves durante as fases de produção de recria/pré-engorda/acabamento. O peso à nascença e o peso ao desmame têm uma correlação positiva com o peso do porco no final da recria. O impacto do peso à nascença sobre a taxa de crescimento depois do desmame foi maior do que a taxa de ingestão de nutrientes durante a lactação pelo leitão (Wolter, Ellis, Corrigan & DeDecker, 2002).

2.6.1 Morbidade e mortalidade pré-desmame

A mortalidade pré-desmame ronda os 10 a 20%, sendo o esmagamento e a hipotermia/fome as causas principais de morbidade e mortalidade em leitões. Mas os leitões estão mais propensos a ficarem doentes e/ou morrerem durante os primeiros 7 dias pós-parto, em especial no primeiro dia por esmagamento. A sub-nutrição representa cerca de 20% das mortes dos leitões em todas as idades pré-desmame (Tubbs, Hurd, Dargatz & Hill, 1993). A hipotermia é outro dos principais fatores que contribuem para a alta morbidade e mortalidade pós-natal (Yu, Odle & Drackley, 2001), levando a que o leitão sofra trauma, normalmente esmagamento, ao tentar-se aproximar da porca para se aquecer. Os leitões, ao contrário dos roedores, têm pouco tecido adiposo castanho, que é importante na termogénese (Yu *et al.*, 2001).

2.6.2 Impacto do peso à nascença e ao desmame no crescimento

O ganho médio diário do leitão ao oitavo dia pós-parto parece estabilizar, por uma limitação na produção de leite da porca (Cabrera *et al.*, 2010). No estudo de Cabrera *et al.* (2010) confirmou-se a relação entre o peso à nascença e o peso ao desmame. Também observaram que leitões pesados aos 20 dias de idade mantinham uma vantagem no ganho médio diário e ingestão média diária e necessitavam de menos tempo para atingir o peso de mercado (Smith *et al.*, 2007). Leitões desmamados entre os 5,0 e os 5,9 kg aos 20 dias de idade são capazes de atingir os 125 kg de peso corporal oito dias mais cedo que animais

que foram desmamados entre os 4,1 e 5,0 kg, sendo consistente com outros estudos anteriores (Cabrera *et al.*, 2010). A curva de crescimento para leitões nascidos com baixos pesos não atinge o mesmo nível que leitões com maiores pesos à nascença (Smith *et al.*, 2007; Cabrera *et al.*, 2010).

2.6.3 Suplementação com ácidos gordos aos leitões de menor peso

A suplementação de ácidos gordos *per os* aos leitões de menor peso ao nascimento permitiu melhorar, em grande medida, as suas probabilidades de sobrevivência até ao desmame (Lepine, Boyd, Welch & Roneker, 1989). A mortalidade dos leitões suplementados ficou próxima à dos animais de maior peso à nascença, ao ponto de não se observarem diferenças estatisticamente relevantes entre estes dois grupos (Lepine *et al.*, 1989). Pelo contrário, quando comparamos as diferenças entre os leitões pequenos suplementados e os não suplementados (controlo), as diferenças foram significativas, em que os animais não suplementados têm quase o dobro de probabilidades de morrer durante a lactação (Lepine *et al.*, 1989). A maior vulnerabilidade dos leitões pequenos está relacionada com uma maior perda calórica devida ao aumento da relação superfície/volume, à desvantagem evidente ao competir com os seus irmãos para aceder às tetas e, porventura, a um certo grau de imaturidade fisiológica (Lepine *et al.*, 1989).

A administração de uma dose reduzida de ácidos gordos de cadeia média (AGCM) *per os*, permitiu melhorar o balanço energético dos animais mais pequenos, reduzindo a desvantagem existente com os irmãos de maior peso (Lepine *et al.*, 1989). A suplementação com ácidos gordos de cadeia média não necessita do sistema carnitina aciltransferase para o transporte para β -oxidação mitocondrial. Estas características resultam num maior potencial para a captação hepática e oxidação de ácidos gordos de cadeia média comparado com ácidos gordos de cadeia longa (Lepine *et al.*, 1989). Ácidos gordos de cadeia média derivados dos triacilgliceróis resultam numa maior geração de corpos cetónicos *in vivo*. Estes servem como substrato energético alternativo para tecidos dependentes de glucose (ex: cérebro) e serve para regular metabolicamente uma diminuição de utilização de glucose como fonte de energia pelos tecidos periféricos (Lepine *et al.*, 1989). Em contraste, ácidos gordos de cadeia longa levam à depressão da glucose plasmática, onde a utilização de glucose é reduzida devido ao aumento do ratio acetil-CoA/CoA à medida que ocorre o aumento da β -oxidação no músculo, resultando na diminuição da atividade da piruvato desidrogenase (Lepine *et al.*, 1989). Concentrações elevadas de citrato também potenciam a inibição de ATP da fosfofrutocinase. O resultante abrandamento da glicólise aumenta o nível de glucose-6-P, inibindo por isso a hexocinase e o compromisso para oxidação da glucose (Lepine *et al.*, 1989). Desta maneira, a suplementação mediante AGCM revela-se como uma opção válida para reduzir as elevadas

taxas de mortalidade dos leitões com pesos pobres ao nascimento, necessitando um aumento mínimo de manejo para um número reduzido de animais (Lepine *et al.*, 1989).

2.6.4 Uso de fibratos em leitões

Em leitões recém-nascidos, o efeito do clofibrato é primariamente o aumento da β -oxidação mitocondrial, enquanto na já elevada taxa de β -oxidação peroxissomal não ocorreu qualquer aumento (Peffer, Lin & Odle, 2005). Foi sugerido que o sistema de β -oxidação peroxissomal fornece uma via alternativa para o catabolismo dos ácidos gordos, aparentando que a β -oxidação peroxissomal desempenha um papel substancial na capacidade dos leitões se adaptarem à mudança na fonte de energia primária encontrada após o nascimento (Peffer *et al.*, 2005).

Yu *et al* (2001) demonstraram que a β -oxidação peroxissomal em leitões pode ser induzida pelo clofibrato e pode ser usado para aumentar a capacidade de oxidação de ácidos gordos e na termogénese. A magnitude da indução causada pelo clofibrato é consideravelmente menor que o efeito em murganhos e ratos (Yu *et al.*, 2001). Leitões recém-nascidos têm uma limitada capacidade hepática de cetogénese mas, em oposição, os leitões possuem uma relativamente alta atividade de β -oxidação peroxissomal, que foi postulada com um mecanismo compensatório de oxidação dos ácidos gordos do leite, o que indica que o sistema de β -oxidação peroxissomal começa a desenvolver-se antes do nascimento (Yu *et al.*, 2001). Yu *et al* (2001) sugerem então a administração de fibratos na fim da gestação das porcas como método potencial para aumentar a capacidade para β -oxidação peroxissomal e mitocondrial, nos leitões recém-nascidos e assim melhorar a sobrevivência e crescimento.

2.7 Objetivos

A presente dissertação teve como principal objetivo justificar a continuação do uso do ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico na exploração através de uma avaliação, em termos produtivos, do seu impacto no crescimento dos leitões.

Deste modo teve como objetivos específicos: avaliar o crescimento dos leitões através da pesagem durante a lactação; analisar os principais constituintes e o perfil de ácidos gordos do leite na primeira semana de lactação que justificassem uma diferença no crescimento; e verificar, em termos sorológicos na porca, se existiria alguma diferença no perfil das lipoproteínas, nos triacilgliceróis, no colesterol total e na glicémia nos cinco dias pré e pós-parto, que permitissem funcionar como medida de atuação dos fibratos e que justificasse alguma diferença de peso à nascença e no crescimento dos leitões na primeira semana.

Assim, o presente trabalho teve como hipótese subjacente, que os leitões provenientes das porcas a que lhes foram administrados duas doses de ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico, via injeção intramuscular, no pré-parto, teriam um maior crescimento durante a lactação. Esta

melhoria no crescimento dos leitões poderia ser justificada por uma melhoria qualitativa/quantitativa do leite, principalmente no aumento da quantidade de gordura no leite e alguma alteração no perfil de ácidos gordos do leite.

3. Material e métodos

O ensaio decorreu numa exploração de ciclo fechado no concelho da Azambuja, distrito de Lisboa, com aproximadamente 500 porcas reprodutoras da linha de genética baseada no cruzamento das raças Large White x Landrace, entre os dias 21 de outubro e 13 de dezembro de 2011.

3.1 Formação dos grupos

Foram formados dois grupos, controlo e ensaio, constituídos por porcas multíparas, selecionadas aleatoriamente por forma a que a paridade (número de gestações) ficasse o mais homoganeamente distribuída possível. As porcas foram inseminadas com sémen heterospérmico de varrascos da mesma linha terminal (baseada na raça Pietran). As porcas selecionadas tinham como data de parto prevista os dias 2, 9, 16 e 23 de novembro (quartas-feiras) de modo a facilitar o maneio e recolha de dados. As porcas foram levadas para a sala da maternidade, onze dias antes da data prevista do parto, sendo que as porcas que parissem na mesma semana ficavam na mesma sala. Foram excluídas do ensaio onze porcas: duas por terem tido poucos leitões nascidos e muitos leitões adotados, seis que ficaram com ninhadas de leitões fracos de outras porcas e três que abortaram. Na tabela 6 está discriminada a distribuição das porcas por grupo e paridade.

Tabela 6: Distribuição das porcas por grupo e paridade.

	Paridade			<i>Total</i>
	2 e 3	4 e 5	6 a 8	
Grupo controlo	6	8	8	22
Grupo ensaio	5	8	12	25
<i>Total</i>	12	15	20	47

A dieta pré-parto foi constituída por alimento composto com 3,02 Mcal/kg de energia, 15,2 % de proteína bruta, 4,4 % de gordura, 35,8 % de amido, 5,5 % de fibra, 0,95 % de lisina, em quantidades entre os 2,5 e 3,5 kg diários consoante a condição corporal (quanto menor a condição corporal maior a quantidade de alimento distribuído) sobre a forma de farinha e repartida por duas refeições por dia. A dieta de lactação foi constituída por alimento composto com 3,21 Mcal/kg, 17,1 % de proteína bruta, 4,4 % de gordura, 38,6 % de amido, 4,7 % de fibra, 0,97 % de lisina. A quantidade individual distribuída variou entre os 2 e 4 kg diários (uma vez ao dia) nos primeiros três dias de lactação, consoante o apetite da porca, e os 6 e 8 kg diários consoante a condição corporal (porcas de menor condição corporal

recebiam uma maior quantidade de alimento) sobre a forma de farinha e repartida por duas refeições por dia (para quantidades de 6 kg) ou três refeições por dia (para quantidades de 8 kg).

Os leitões dos dois grupos durante a primeira semana tinham ao seu dispor *ad libitum*, um suplemento lácteo (Nuklospray Yoghurt®), colocado num recipiente no parque, e nas duas semanas posteriores foi distribuído *ad libitum* num recipiente no parque, um alimento de transição sobre a forma de farinha com 3,69 Mcal/kg, 20,2 % de proteína bruta, 6,3 % de gordura, 34,4 % de amido, 2,1 % de fibra e 1,57 % de lisina.

3.2 Administração do ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico

Foram administradas no décimo primeiro dia e no quinto dia antes da data prevista para o parto por via intramuscular profunda às porcas do grupo de ensaio duas doses de 10 ml contendo 1000 mg de ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico (Hepagen®, Fatro, Itália). As porcas do grupo controlo não receberam qualquer administração.

A posologia utilizada está dentro do recomendado pelo fabricante e já se encontrava em prática na exploração.

3.3 Pesagens dos leitões

No dia seguinte ao nascimento, as ninhadas foram homogeneizadas de forma a ter ninhadas entre os 11 e 13 leitões, conforme o peso e a vitalidade dos leitões, deixando ficar os maiores e com maior vitalidade, e retirando os leitões menores que 1 kg ou debilitados, sendo a maioria das ninhadas constituída por 12 leitões. Tentou manter-se as ninhadas o mais estáveis possíveis e com o menor número possível de adoções e retiradas. Os leitões a transferir teriam que ser leitões provenientes de uma porca do mesmo grupo e paridade. Após este processo os leitões foram identificados com brincos com numeração individual sendo pesados nessa altura. As pesagens repetiram-se nas semanas seguintes, mais concretamente à quarta-feira durante duas semanas e na véspera do desmame marcado para a quarta-feira seguinte (3 semanas de vida). Para a pesagem foi utilizada uma balança da marca Libra, modelo AFW-150, com uma sensibilidade de 50 g, verificada e aprovado para 2011 pelo Serviço de Metrologia da Câmara Municipal do Montijo pelo Despacho IPQ 50/95.

3.4 Análise dos parâmetros séricos

Foram realizadas, aleatoriamente, colheitas de sangue no quinto dia antes e no quinto dia depois da data prevista de parto, as mesmas três porcas de cada grupo, com a paridade de 4 e 5, com o objetivo de obter 3 amostras por grupo no pré- e pós-parto (Tabela 7). Os animais encontravam-se em jejum matinal (mais de 12 horas), sendo as amostras de

imediato refrigeradas e seguidamente transportadas para a Faculdade de Medicina Veterinária (UTL) para serem centrifugadas durante 20 minutos a 2000 rpm (modelo 6K10, marca Sigma) e separado o soro para congelação a -20 °C. Foram usadas para a colheita de sangue agulhas de 17G e 2" e seringas de 9 ml com esferas ativadoras de coagulação (modelo Monovette, marca Sarstedt). As amostras foram processadas num laboratório privado certificado e financiadas pela direção da Aligrupo. As análises requeridas foram a glucose, triacilgliceróis, colesterol total, HDL-c (Lipoproteínas de alta densidade ricas em colesterol), LDL-c (Lipoproteínas de baixa-densidade ricas em colesterol) e VLDL-c (Lipoproteínas de muito-baixa-densidade ricas em colesterol). Foram usados métodos colorimétricos enzimáticos automatizados para a quantificação destes parâmetros.

Tabela 7: Observações efetuadas por grupo.

	Grupo controlo	Grupo ensaio	<i>Total</i>
Número de porcas	22	25	47
Número de leitões inicial	268	303	571
Número de leitões final	229	271	500
Amostras de soro pré-parto	3	3	6
Amostras de soro pós-parto	3	3	6
Amostras de leite			
- quantificação dos parâmetros	8	9	17
- perfil de ácidos gordos	10	10	20

3.5 Análise dos constituintes do leite

Também foram obtidas amostras de leite de ambos os grupos no quinto dia após a data prevista de parto (dia 21 e dia 28 de novembro), sendo feita por ordenha manual, no primeiro par anterior de glândulas mamárias, após a administração intramuscular de 1 ml (correspondente a 0,05 mg) de carbetocina a um total de 10 porcas por grupo sem seleção para a paridade. As amostras foram refrigeradas no próprio dia da colheita até ao dia 29 de novembro onde foram analisadas num aparelho de leitura MIR (Milkoscan FT2 da Foss). As amostras foram diluídas numa proporção de 1 parte leite para 2,5 de água, na véspera da análise, de modo aos valores se aproximarem do leite de vaca, já que o aparelho não está calibrado para o leite de porca, mas ainda assim permitir uma análise e comparação relativa entre grupos. Três das amostras não foram lidas por quantidade insuficiente de volume.

3.6 Análise dos ácidos gordos do leite

Os ácidos gordos sob a forma de ésteres metílicos foram preparados por transesterificação direta da gordura de leite de acordo com o método descrito por Rego *et al* (2009). Resumidamente, adicionou-se a 50 mg de gordura de leite, 2 ml de hexano e 0,2 ml de hidróxido de potássio (2 N em metanol). Após agitação vigorosa durante 3 minutos em *vortex*, deixou-se a reagir durante 1 hora. Os ácidos gordos foram depois transferidos para viais e analisados por cromatografia gás-líquido com deteção por espectrometria de massa, utilizando-se um equipamento Shimadzu GC-MS QP2010-plus instrument (Shimadzu, Kyoto, Japan) equipado com uma coluna capilar de sílica-fundida (CP-Sil 88, 100 m × 0,25 mm × 0,20 µm, Agilent Technologies Inc.). A quantificação dos ácidos gordos foi efetuada em modo SIM (monitorização dos iões seleccionados), para a quantificação dos ácidos gordos saturados utilizou-se o ião-fragmento de m/z 87, para os monoinsaturados o ião-fragmento de m/z 74, e para os ácidos gordos polinsaturados utilizou-se a soma dos iões-fragmento de m/z 79 e m/z 81. Durante a análise ambos injetor e *transferline* foram mantidos a 250 °C. Utilizou-se hélio como gás de arraste a um fluxo de 1 ml/min e foi injetada 1 µl de amostra em modo *splitless*. A temperatura do forno foi programada para iniciar a 50 °C (mantida durante 1 min), aumentou depois a 50 °C/min até aos 150 °C (mantida durante 20 min), aumentou a 1 °C/min até aos 190 °C (mantida durante 1 min) e finalmente aumentou a 20 °C/min até aos 210 °C onde foi mantida durante 40 minutos. Os resultados foram expressos em percentagem do total de ácidos gordos.

3.7 Análise estatística

Para a análise estatística dos resultados foi usada a versão 2.13.1 do programa R, utilizando o interface gráfico R commander versão 1.6-4.

Para testes de comparação de médias para amostras independentes com $n < 30$ utilizou-se o teste de Wilcoxon (não-paramétrico) ,e para $n \geq 30$ e de distribuição normal, utilizou-se teste t-Student (paramétrico).

Para a realização de modelos lineares de efeitos mistos (LME – *Linear mixed effects*) e formar grupos (*nested*), que permitissem representar o crescimento médio e o GMD médio dos leitões, foi usado o pacote NLME da biblioteca do R. Os grupos formados tinham em conta a paridade e o conjunto leitões/porca, devido à possibilidade de variações intrínsecas dentro de cada ninhada. As formações destes grupos constituíram os efeitos aleatórios (*random effects*), não tendo sido encontrado outros parâmetros significativos a incluir. Consoante o modelo efetuado entraram como efeitos fixos (*fixed effects*): o grupo (controlo e ensaio), a paridade (2 e 3, 4 e 5 e 6 a 8), os leitões nascidos totais e a idade dos leitões (dias). Em algumas figuras foram usadas regressões lineares simples (representado com uma reta de quadrados-mínimos). Noutras figuras foram usados os valores obtidos através

do modelo linear de efeitos mistos. Os testes estatísticos usados nas diferentes situações estão indicados no final de cada tabela.

4. Resultados

4.1 Crescimento dos leitões

Na tabela 8 estão descritos os resultados obtidos nas porcas dos dois grupos. Obtiveram-se resultados significativamente diferentes ao nível dos nascidos totais e, consequentemente, também nos nascidos vivos, já que os nascidos mortos não diferiram entre grupos. Na tabela 9 estão os valores iniciais e finais do peso e do GMD dos leitões.

Tabela 8: Paridade das porcas, leitões nascidos, mumificados, leitões presentes às 24 h (Guardados às 24 h), esmagados e retirados, e eficácia do desmame.

	Grupo controlo <i>n</i> = 22	Grupo ensaio <i>n</i> = 25	Valor <i>P</i>
Paridade média das porcas	4,6±1,84	5,0±2,00	0,488
Leitões:			
Nascidos totais	13,4±1,99	14,8±2,39	0,042
Nascidos vivos	12,5±2,04	13,8±2,14	0,034
Mumificados	0,32±0,646	0,24±0,723	0,397
Guardados às 24 h	12,2±0,73	12,1±0,72	0,907
Desmamados	10,4±1,05	10,8±0,71	0,141
Baixas após 24 h	1,8±1,19	1,3±0,69	0,114
- esmagados	0,5±0,74	0,5±0,51	0,671
- retirados	1,3±1,08	0,8±0,78	0,101
Eficácia do desmame (%)	85,7±9,19	89,5±6,18	0,082

Valor de *P* através Teste de Wilcoxon para amostras independentes.

Média±desvio-padrão

O peso individual de cada leitão à nascença está directamente relacionado com o número dos nascidos totais, e na figura 5 podemos verificar essa relação entre os nascidos totais da ninhada com o peso às 24 horas, podendo observar-se a queda do peso individual à medida que os nascidos totais aumentam, na ordem de 26 g. O aumento dos nascidos totais teve o mesmo efeito no peso dos leitões às 24 horas em ambos os grupos. Contudo, comparando

ninhadas de igual número de nascidos totais em ambos os grupos, verificou-se que, o peso individual às 24 horas dos leitões do grupo controlo foi superior em 55 g.

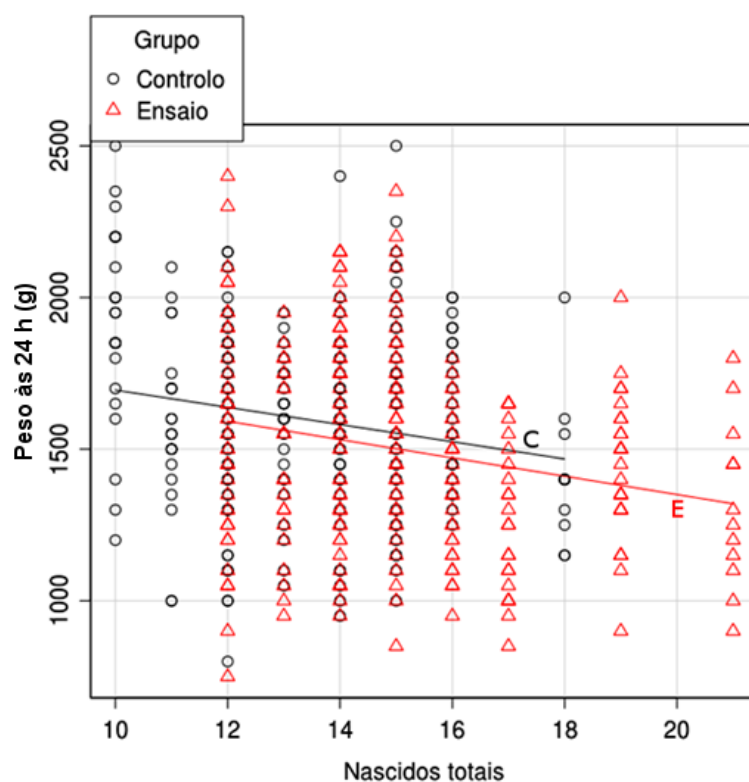
Tabela 9: Peso vivo às 24 h, ao desmame e ganho médio diário dos leitões.

	Grupo controlo <i>n</i> = 268	Grupo ensaio <i>n</i> = 303	Valor <i>P</i>
Peso às 24 h (g)	1598±321	1501±319	<0,001
	<i>n</i> = 229	<i>n</i> = 271	
Peso ao desmame (g)	6112±1060	5702±1048	<0,001
GMD global (g)	229.65±46.74	211.20±45.22	<0,001

Valor de *P* através Teste t-Student para amostras independentes.

Média±desvio-padrão

Figura 5: Peso dos leitões às 24 horas relativamente aos nascidos totais da ninhada.



Legenda:

C – Controlo; E – Ensaio

- Modelo linear de efeitos mistos (valor±erro padrão):

Controlo: Peso às 24 h (g) = 1955±152,9 – 25,8±10,56 x (Nascidos totais)

Ensaio: Peso às 24 h (g) = 1900±167,5 – 25,8±10,56 x (Nascidos totais)

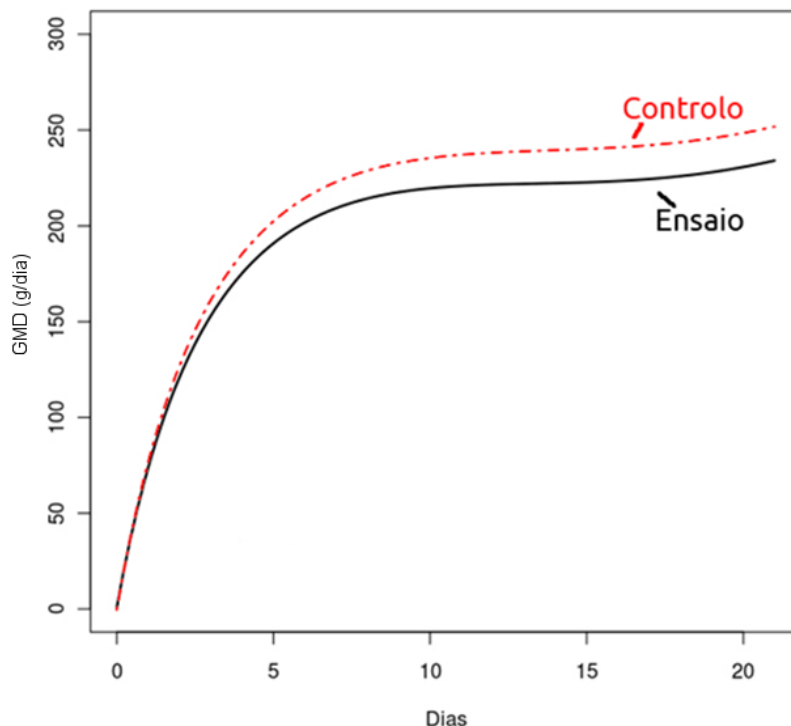
Tabela 10: Resultados dos ganhos médios diários (GMD) dos leitões nas 3 semanas e na globalidade da fase de lactação, por grupo e paridade das porcas.

	Grupo controle				Grupo ensaio				Valor de P			
	Paridade		Paridade		Paridade		Paridade		Grupo	Paridade	Paridade * Grupo	
	2 e 3	4 e 5	6 a 8	6 a 8	2 e 3	4 e 5	6 a 8	6 a 8				
GMD 1ª semana (g/dia)	187±9,0 (n = 252)				184±8,6 (n = 284)				<0,001	0,487	0,611	
	193±14,9 (n = 70)	187±13,0 (n = 93)	182±13,1 (n = 89)		204±14,9 (n = 69)	188±13,1 (n = 92)	168±11,3 (n = 123)					
	243±7,0 (n = 234)				219±6,6 (n = 273)							
GMD 2ª semana (g/dia)	236±14,4 (n = 65)	243±12,6 (n = 87)	250±12,7 (n = 82)		221±14,4 (n = 68)	220±12,6 (n = 89)	218±10,9 (n = 116)		<0,001	0,949	0,793	
	247±7,3 (n = 229)				229±6,8 (n = 271)							
	227±14,5 (n = 63)	255±12,7 (n = 86)	255±12,8 (n = 80)		229±14,4 (n = 68)	236±12,6 (n = 87)	223±11,0 (n = 116)					
GMD 3ª semana (g/dia)	230±6,2 (n = 229)				211±5,8(n = 271)				<0,001	0,629	0,421	
	223±12,6 (n = 63)	232±10,9 (n = 86)	234±11,0 (n = 80)		217±12,5 (n = 68)	215±10,9 (n = 87)	205±9,5 (n = 116)					
GMD global (g/dia)									<0,001	0,910	0,562	

Valor de P através modelo linear de efeitos mistos (valor±erro-padrão)

Relativamente aos ganhos médios diários durante cada uma das 3 semanas e no seu conjunto observaram-se diferenças entre os grupos durante todas as semanas e no global da fase de lactação (Tabela 10).

Figura 6: Curva do ganho médio diário (GMD) dos leitões dos dois grupos de porcas.



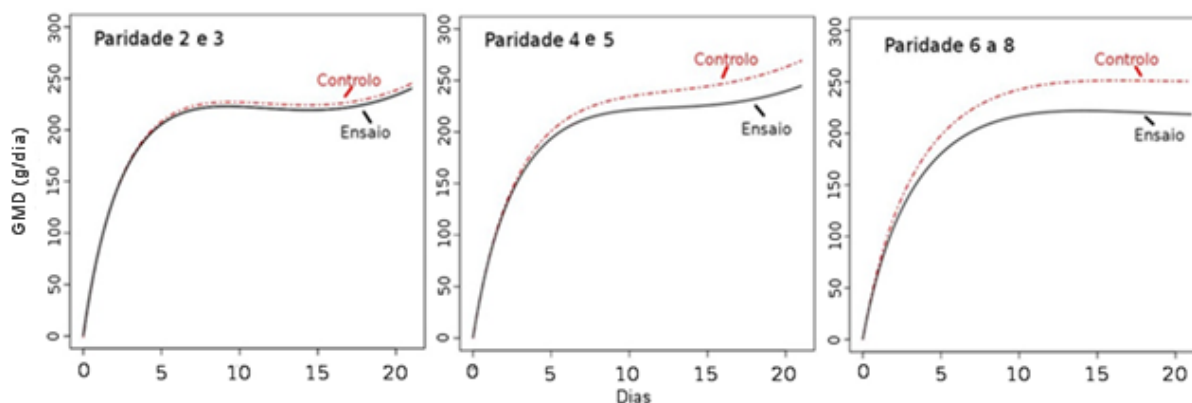
Legenda:

- Modelo linear de efeitos mistos (valor \pm erro padrão):

Controlo: $GMD(g) = -373 \pm 15 + 373 \pm 13,7 \times \ln(\text{Dias} + e) - 40,8 \pm 2,9 \times \text{Dias} + 0,69 \pm 0,081 \times \text{Dias}^2$

Ensaio: $GMD(g) = -359 \pm 15 + 359 \pm 13,8 \times \ln(\text{Dias} + e) - 40,5 \pm 2,9 \times \text{Dias} + 0,69 \pm 0,081 \times \text{Dias}^2$

Figura 7: Curva do GMD dos leitões por grupo e paridade das porcas.

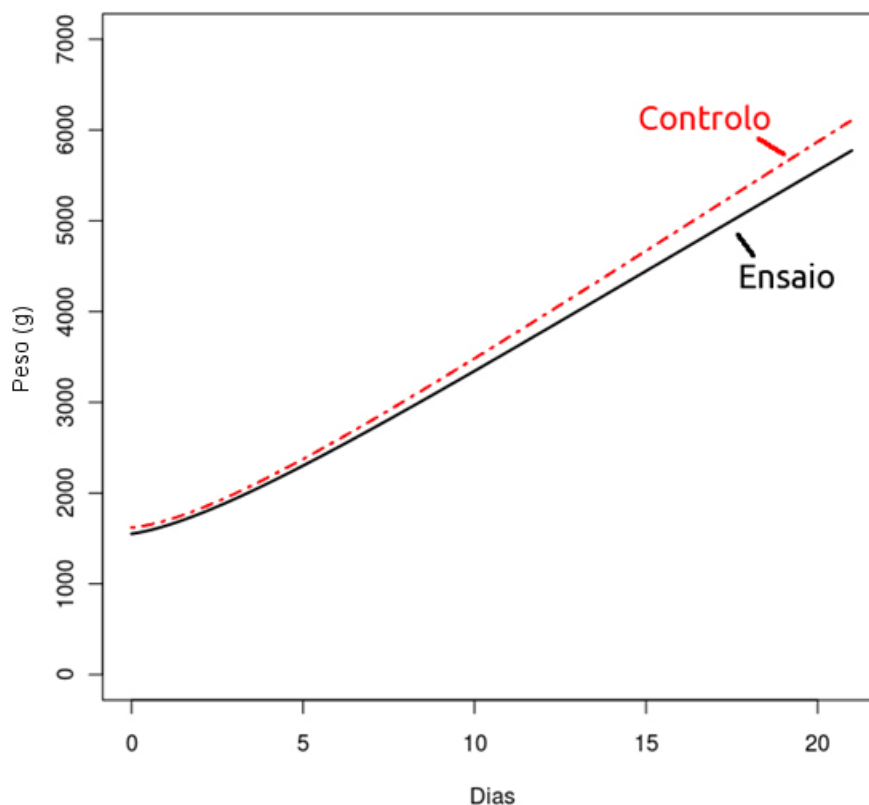


Na curva de GMD (figura 6 e 7, ver anexo III e IV) podemos ver que ambos os grupos na primeira semana têm uma aceleração do crescimento, algo divergente a partir do meio da semana, até que aproximadamente no começo da segunda semana atingem um comportamento paralelo em *plateau*, e ao avançar para a terceira semana começam novamente a apresentar uma nova aceleração no GMD. Este *plateau* é atingido por causa de um fator limitante, a capacidade da porca em produzir leite, sendo que o pico de lactação é atingido no fim da 2ª semana (Cabrera *et al.*, 2010; Hansen, Strathe, Kebreab, France & Theil, 2012). É na transição da segunda para a terceira semana que se começa a verificar uma perda de peso mais significativa da porca para responder à estimulação mais forte dos leitões, mas a porca já não tem mais capacidade para aumentar a produção de leite, pelo que a introdução de alimento composto nesta fase para os leitões é necessária para iniciar um novo aumento do GMD que vai caracterizar a fase de recria através da adaptação do leitão ao alimento de transição (Sulabo *et al.*, 2010).

Na figura 7 e na tabela 10, podemos observar que as porcas do grupo controlo de paridade 2 e 3 atingem o pico do GMD na segunda semana, diminuindo na terceira semana, enquanto que as porcas do grupo controlo de paridade 4 e 5 tem um ligeiro aumento no GMD durante a 2ª para a 3ª semana, e as porcas do grupo controlo de paridade de 6 a 8 atingem o pico na segunda semana, mantendo o mesmo GMD na 3ª semana.

Na figura 8 (ver também anexo I) estão representadas as curvas de crescimento dos dois grupos e podemos observar que no peso estimado para o dia do nascimento (dia 0) já se encontra uma diferença de aproximadamente 80 g, diferença esta que se mantém num limiar entre 50 e 60 g até ao dia 4. Podemos também verificar que, aproximadamente a partir do dia 7, o crescimento médio dos grupos começa a divergir a favor do grupo controlo, aumentando essa diferença entre os grupos até ao fim da lactação. Na figura 7 e 9 (ver anexo II e IV), as diferenças entre grupos parecem aumentar à medida que avançamos na paridade. Apesar de as curvas médias de GMD e de crescimento médio dos leitões das porcas de paridade 2 e 3 estarem muito próximas, a diferença entre elas foi estatisticamente significativa. Nas outras paridades também apresentaram uma diferença estatisticamente significativa.

Figura 8: Curva de crescimento médio dos leitões por grupo de porcas.



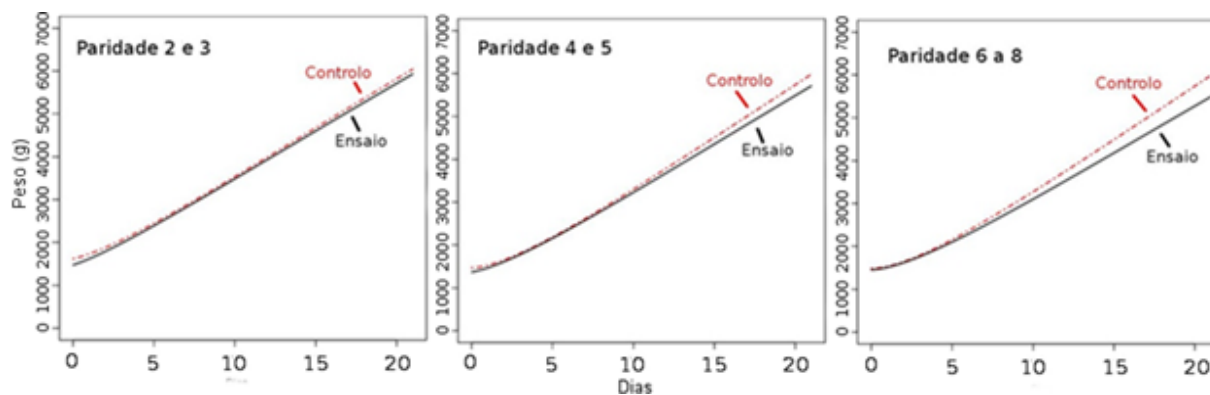
Legenda:

- Modelo linear de efeitos mistos (valor \pm erro padrão)

Controlo: $\text{Peso (g)} = 2627,5 \pm 172,26 - 20,8 \pm 10,79 \times (\text{Nascidos Totais}) - 799,3 \pm 68,73 \times \ln(\text{Dias} + e) + 317,5 \pm 13,10 \times \text{Dias} - 1,02 \pm 0,312 \times \text{Dias}^2$

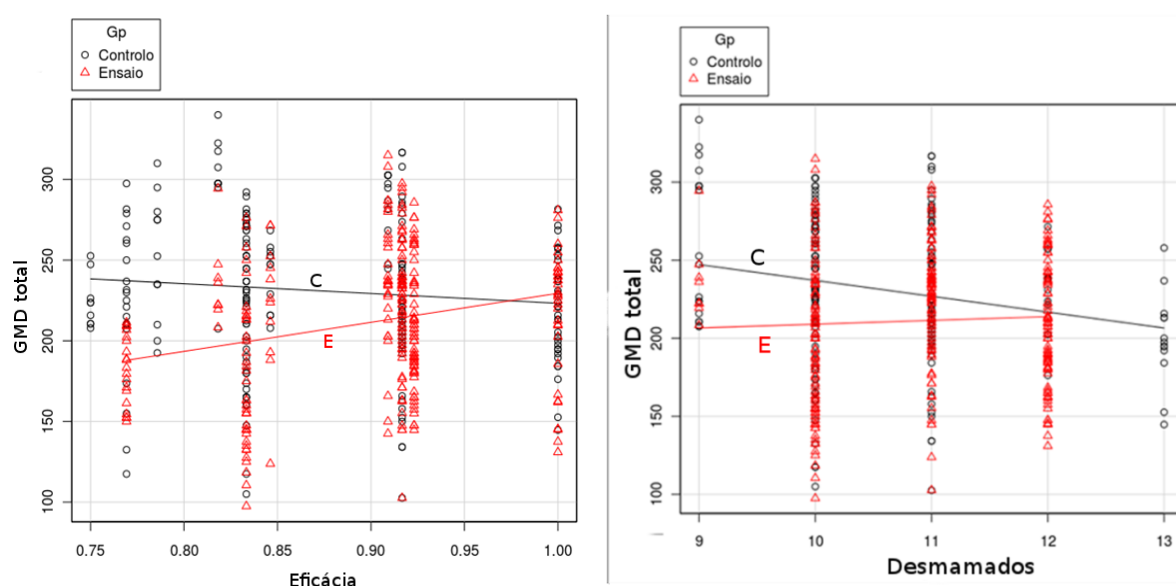
Ensaio: $\text{Peso (g)} = 2378,7 \pm 186,29 - 20,8 \pm 10,79 \times (\text{Nascidos Totais}) - 644,1 \pm 69,77 \times \ln(\text{Dias} + e) + 289,4 \pm 13,23 \times \text{Dias} - 1 \pm 0,31 \times \text{Dias}^2$

Figura 9: Curva de crescimento médio dos leitões por grupo e paridade das porcas.



Na figura 10 (ver também anexo V) apresenta-se a relação entre a eficácia do desmame, (abordada como a taxa de leitões desmamados relativamente ao número de leitões às 24 horas) e o número de leitões desmamados, com o GMD total por grupo durante a lactação. Apesar de aparentemente divergentes na sua relação entre eficácia ou desmamados com o efeito no GMD total durante as 3 semanas, o número de leitões desmamados ou a eficácia do desmame não teve qualquer relação com o GMD total na lactação, existindo uma diferença entre os leitões dos grupos que não foi aparentemente influenciada por nenhum destes parâmetros.

Figura 10: Relação entre a eficácia do desmame ou número de leitões desmamados e GMD total na lactação.



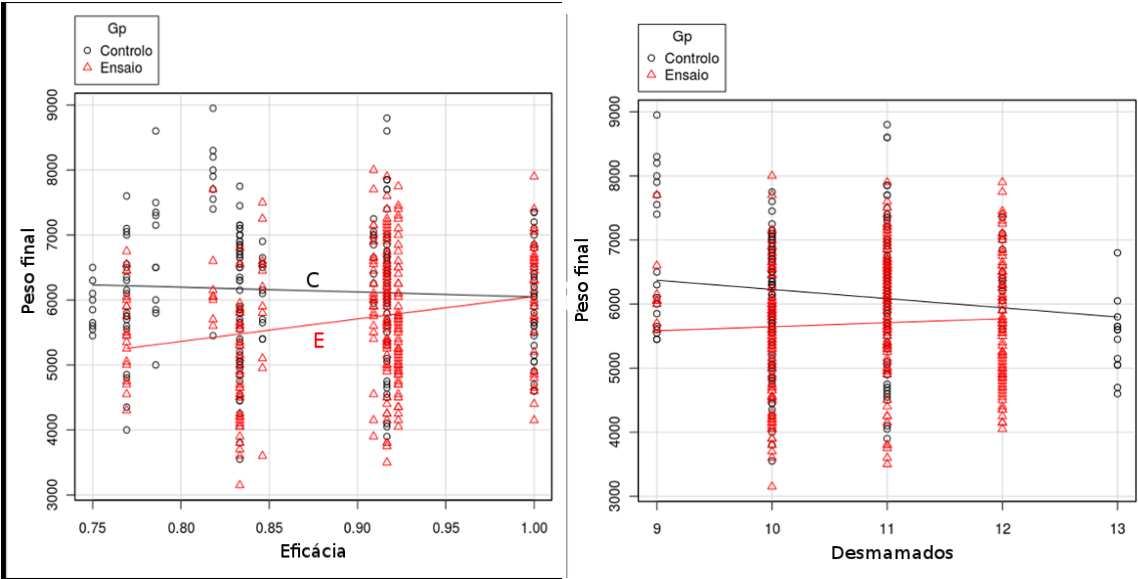
Reta de Quadrados-Mínimos

C – Controlo; E – Ensaio

Seria de esperar que a diminuição de leitões numa ninhada se refletisse num aumento individual do GMD dos leitões. Contudo, aparentemente as porcas mantêm uma produção de leite proporcional ao número de leitões presentes, isto é, uma porca que tenha ficado com poucos leitões (entre 9 e 10), teve uma diminuição proporcional da produção total de leite, medido através da manutenção dos valores médios do GMD dos leitões/ninhada (ver cálculos no anexo V).

Na figura 11 (ver cálculos anexo V) não se observou uma relação entre a eficácia do desmame e o peso final, e o número de desmamados e o peso final. Tal como também foi observado na figura 10, a eficácia do desmame ou o número de desmamados não influenciou o GMD total e o peso final dos leitões na lactação.

Figura 11: Relação entre a eficácia do desmame ou número de leitões desmamados e peso final na lactação.



Reta de Quadrados-Mínimos
C – Controlo; E – Ensaio

4.2 Produtividade na ninhada consecutiva

Na tabela 11 estão os resultados de uma análise sobre as possíveis implicações do uso do ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico na ninhada seguinte à sua administração.

Tabela 11: Resultados produtivos das ninhadas do período do ensaio e das ninhadas consecutivas.

	Grupo controlo	Grupo ensaio	
	<i>n</i> = 17	<i>n</i> = 21	Valor de <i>P</i>
Paridade média das porcas	5,2±1,75	6,1±1,96	0,132
Leitões nascidos totais	13,5±2,12	14,8±2,52	0,161
Leitões nascidos vivos	12,6±2,24	13,7±2,13	0,102
IDCF das porcas entre ninhadas	12,5±11,23	7,9±6,22	0,146
Leitões nascidos totais posteriores	14,3±2,97	13,9±2,53	0,544
Leitões nascidos vivos posteriores	13,2±2,66	12,4±3,11	0,505
Diferença entre leitões nascidos totais entre ninhadas consecutivas	0,76±3,750	-0,91±3,223	0,120
Diferença entre leitões nascidos vivos entre ninhadas consecutivas	0,65±3,587	-1,24±3,618	0,083

IDCF (intervalo, em dias, do desmame à primeira cobrição fecundante).

Valor de *P* através Teste de Wilcoxon para amostras independentes.

Média±desvio-padrão

Algumas das porcas foram excluídas destas análises por terem problemas podais e outras foram reformadas entre este período dos dois partos consecutivos. Não se encontraram diferenças nem relações entre um período e o outro.

4.3 Composição do leite

Na tabela 12 apresentam-se os valores dos parâmetros do leite para cada grupo. Não se encontraram diferenças entre os grupos para os diferentes parâmetros.

Tabela 12: Constituintes do leite das porcas no quinto dia de lactação e peso às 24 h e GMD na 1ª semana dos leitões.

	Grupo controlo	Grupo ensaio	
	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 9	Valor <i>P</i>
Paridade	4,8±2,19	5,9±1,54	0,280 ¹
Densidade	1030±3,1	1029±4,6	0,841 ¹
Gordura (%)	8,4±1,13	9,3±1,61	0,312 ¹
Proteína (%)	5,2±0,58	5,2±0,58	0,999 ¹
Lactose (%)	5,0±0,79	4,9±0,93	0,962 ¹
	<i>n</i> = 97	<i>n</i> = 113	
Peso às 24 h (g)	1545±280	1533±311	0,775 ²
GMD 1ª semana (g)	160±60,4	166±46,8	0,443 ²

¹ Valor de *P* através Teste de Wilcoxon para amostras independentes.

² Valor de *P* através Teste de t-Student para amostras independentes.

Média±desvio-padrão

Não foram encontradas diferenças entre os constituintes do leite dos dois grupos. Apesar da leitura feita do aparelho MIR não ser específica para o leite de porca, estando só calibrado para o leite de vaca, os valores obtidos para a proteína e lactose aproximam-se muito dos valores normais referido por outros autores (tabela 4), e o valor da gordura que depende em parte da dieta também apresentou valores dentro dos intervalos normais.

Os valores do ácido oleico (C18:1 cis-9), do ácido palmítico (C16:0) e do ácido linoleico (C18:2n-6), então dentro das mesmas ordens de grandezas que Laws *et al* (2009) e Ramis *et al* (2011) observaram utilizando porcas de genéticas semelhantes (tabela 13).

O único ácido gordo em que se observou uma diferença estatisticamente significativa na sua proporção, entre os dois grupos, foi o C20:4n-6 (ácido araquidónico).

Tabela 13: Perfil dos ácidos gordos (% do total de ácidos gordos identificados) do leite das porcas ao quinto dia de lactação.

Ácidos gordos %	Grupo controlo <i>n</i> = 10	Grupo ensaio <i>n</i> = 10	Valor <i>P</i>
C10:0	0,15±0,044	0,14±0,057	0,796
C12:0	0,22±0,047	0,22±0,052	0,853
C14:0	3,05±0,536	3,12±0,622	0,739
C14:1 cis-9	0,16±0,061	0,15±0,066	0,912
iso-C15:0	0,08±0,034	0,08±0,046	0,529
C15:0	0,06±0,007	0,07±0,017	0,166
C16:0	28,65±4,226	30,76±5,249	0,218
C16:1 cis-7	0,45±0,083	0,41±0,095	0,684
C16:1 cis-9	10,18±2,576	10,09±2,819	0,971
iso-C17:0	0,06±0,024	0,05±0,027	0,631
anteiso-C17:0	0,05±0,011	0,04±0,006	0,481
C17:0	0,16±0,024	0,18±0,029	0,226
C17:1 cis-9	0,27±0,044	0,27±0,050	0,971
C18:0	3,92±0,396	3,94±0,557	0,999
Σ C18:1(trans-6 a trans-8)	0,12±0,058	0,13±0,038	0,393
C18:1 trans-9	0,05±0,009	0,05±0,009	0,971
C18:1 trans-10	0,03±0,015	0,03±0,012	0,999
C18:1 trans-11	0,01±0,005	0,01±0,005	0,450
C18:1 cis-9	35,66±5,781	33,73±6,632	0,280
C18:1 cis-11	2,93±0,577	2,61±0,584	0,166
C18:2 n-6	11,94±0,957	12,22±1,702	0,739
C18:3 n-3	0,68±0,065	0,70±0,101	0,631
CLA (18:2 cis-9, trans-11)	0,10±0,018	0,09±0,018	0,436
C20:0	0,08±0,008	0,08±0,011	0,481
C20:1 cis-11	0,27±0,095	0,24±0,082	0,353
C20:2n-6	0,19±0,053	0,18±0,055	0,999
C20:4n-6	0,48±0,064	0,42±0,062	0,043

Valor de *P* através Teste de Wilcoxon para amostras independentes.

Σ - soma de 3 ácidos gordos

Média±desvio-padrão

4.4 Parâmetros séricos das porcas

Comparando as médias dos parâmetros séricos no 5º dia pré-parto através do método não-paramétrico de Wilcoxon (método mais conservador) não se observaram diferenças significativas (tabela 14). A realização do teste de T-student para amostras independentes (método menos conservador que o teste de Wilcoxon), permitiu evidenciar, tendo em conta uma amostra de reduzidas dimensões ($n = 3$), possibilidades de diferenças entre os dois grupos nos triacilgliceróis, no colesterol total, VLDL-c, LDL-c e no rácio HDL-c:LDL-c.

Tabela 14: Parâmetros séricos das porcas 5 dias pré-parto.

Pré-parto (mg/dl)	Grupo controlo $n = 3$	Grupo ensaio $n = 3$	Valor P^1	Valor P^2
Glucose	44,0±9,17	49,0±7,55	0,70	0,508
Triacilgliceróis	29,0±13,89	58,3±14,74	0,10	0,066
Colesterol total	30,3±10,60	49,7±7,23	0,10	0,067
VLDL-c	5,7±2,89	11,7±3,06	0,12	0,069
LDL-c	13,7±4,51	25,7±2,52	0,10	0,025
HDL-c	14,3±4,04	20,0±3,61	0,20	0,145
Rácio HDL-c:LDL-c	1,06±0,056	0,78±0,109	0,10	0,029

¹ Valor de P através Teste de Wilcoxon para amostras independentes.

² Valor de P através Teste de t-Student para amostras independentes.

Média±desvio-padrão

Na tabela 15 estão os valores de diversos parâmetros séricos das porcas 5 dias depois da data prevista de parto. Não se observou qualquer diferença entre os grupos.

Tabela 15: Parâmetros séricos das porcas 5 dias pós-parto.

Pós-parto (mg/dl)	Controlo $n = 3$	Ensaio $n = 3$	Valor P
Glucose	53,7±13,01	47,0±14,80	0,40
Triacilgliceróis	26,0±6,08	26,7±7,57	0,99
Colesterol total	54,3±26,03	52,0±28,35	0,99
VLDL-c	5,3±1,53	5,3±1,15	0,99
LDL-c	23,0±10,15	24,7±16,86	0,99
HDL-c	26,0±14,11	22,3±9,50	0,99
Rácio HDL-c:LDL-c	1,09±0,278	1,01±0,283	0,70

Valor de P através Teste de Wilcoxon para amostras independentes.

Média±desvio-padrão

5. Discussão

Os resultados obtidos no presente ensaio mostram uma diferença entre os dois grupos no crescimento dos leitões durante a lactação. A primeira diferença encontrada foi o peso dos leitões à nascença, em que o grupo controlo teve uma vantagem de 80 g por leitão, o que corresponde, numa ninhada de 14 leitões igual para os dois grupos, a mais de 1,1 kg por ninhada. Soria, Bocos e Herrera (2002), em murganhos fêmeas que receberam doses de fenofibrato no final da gestação, reportaram, também, uma diminuição do peso dos fetos nesses grupos, apesar do aumento dos níveis de triacilgliceróis e colesterol no plasma e no fígado dos fetos. Yessoufou *et al.*, (2006) e Martínez *et al.*, (2008) demonstraram que os fibratos e o PPAR α tem um papel fundamental nas funções da placenta e na concentração de vários tipos de lípidos nos fetos, mas a forma como ocorre essa diminuição de peso dos fetos não é clara. Um feto cresce cerca de 400 g nos últimos 11 dias de gestação, pelo que qualquer interferência que leve a uma diminuição no seu crescimento nesta fase tem uma repercussão assinalável no seu peso à nascença.

Esta diminuição de peso dos leitões à nascença pode dever-se a um efeito direto no metabolismo lipídico do feto por parte do ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico; ou através da alteração da forma como a placenta faz a transferência dos nutrientes entre a porca e o feto porcino; ou uma conjugação das duas hipóteses.

Relativamente ao efeito do aumento de leitões nascidos totais por porca no peso médio de cada leitão, os resultados indicam uma diminuição de aproximadamente 26 g de peso médio às 24 h de vida por cada leitão a mais na ninhada (modelo linear de efeitos mistos), o que vai ao encontro dos valores de Beaulieu, Aalhus, Williams e Patience (2010) que estimaram, através duma regressão linear simples, uma diminuição de 33 g ao nascimento.

A curva do GMD dos leitões teve um comportamento semelhante ao descrito por Cabrera *et al.* (2010), onde ocorreu um *plateau* entre o 8º e o 17º dia de lactação e um aumento do GMD dos leitões, em relação ao *plateau*, por volta do dia 17. Esse aumento do GMD dos leitões poderá dever-se ao acréscimo de nutrientes proporcionado pela ingestão do leite do alimento de transição que lhes era colocado à disposição *ad libitum* (Sulabo *et al.*, 2010). É habitual observar-se nesta fase (a partir do meio da 3ª semana) que os leitões começam a ingerir de uma forma mais vigorosa este alimento de transição. É interessante ver que este efeito na curva do GMD dos leitões não ocorreu nas porcas de paridade 6 a 8, talvez por serem porcas que produzem mais leite (em especial as porcas de paridade 6) e assim prolonguem o efeito *plateau* da curva de GMD, ou seja, uma produção de leite perto do máximo, retardando o início do consumo do alimento de transição, em quantidades significativas, por parte dos leitões (Hansen *et al.*, 2012).

Na primeira semana, não se verificou uma diferença de crescimento entre os leitões dos dois grupos a que foram colhidas as amostras de leite, nem diferenças significativas dos principais constituintes do leite e dos principais ácidos gordos do leite (análise qualitativa ao leite). O crescimento dos leitões durante a fase de lactação depende da relação entre a qualidade e a quantidade de leite produzido, pelo que as diferenças de crescimento na segunda e terceira semana de lactação podem dever-se a uma alteração qualitativa e/ou quantitativa da produção de leite da porca. Teria sido interessante realizar análises aos principais constituintes do leite e do perfil dos ácidos gordos deveriam ter sido realizadas também durante a segunda e a terceira semana, para verificar se ocorreram alterações qualitativas do leite, que justificassem a diferença do GMD verificada nesse período entre os leitões do grupo controlo em relação aos leitões do grupo ensaio.

Na análise dos principais constituintes (proteína, lactose e gordura) do leite na primeira semana (ao quinto dia de lactação), não se detetaram diferenças. A única diferença encontrada no leite foi a menor proporção do ácido araquidónico ($P < 0,043$) no grupo ensaio. Esta diminuição poderá estar relacionada com a ativação dos PPAR α pelos fibratos que levam à inibição do metabolismo do ácido araquidónico associado ao controlo da resposta inflamatória (Bensinger & Tontonoz, 2008; Abbott, 2009; Lalloyer & Staels, 2010).

No estudo de Gutgesell *et al* (2009), durante a lactação em murganhos, demonstrou-se que a expressão do PPAR α e de genes associados está diminuída em tecidos com altas taxas de utilização de ácidos gordos, como o fígado, músculo-esquelético e coração. Esta diminuição sugere uma redução da utilização dos ácidos gordos durante a lactação nestes tecidos, como forma de mediar um aumento do fluxo de AGNE dos tecidos adiposos e de lipoproteínas para a glândula mamária, ajudando a poupar energia e substratos metabólicos para a produção de leite. Contudo o PPAR α não aparenta desempenhar um papel crucial na captação de ácidos gordos pela glândula mamária e a sua ativação durante a lactação pode alterar a adaptação metabólica normal para esta fase (Ringseis *et al.*, 2007; Gutgesell *et al.*, 2009). No trabalho de Ringseis *et al* (2011), sobre a expressão de genes em porcas durante a lactação em diferentes tecidos, demonstrou-se que no tecido muscular a expressão dos genes alvo do PPAR α , envolvidos na β -oxidação, está aumentada durante a lactação, indicando que a utilização de ácidos gordos no músculo também está aumentada. Em contraste, a expressão dos genes associados à β -oxidação no tecido adiposo está diminuída no início da lactação. Demonstrou que as porcas, ao contrário dos ratos, não são capazes de reduzir a utilização de ácidos gordos pelo músculo de forma a poupar ácidos gordos para a produção de leite (Ringseis *et al.*, 2011). No entanto, a oxidação de ácidos gordos no tecido adiposo é baixa durante o início da lactação, um efeito que pode ser útil para conservar os ácidos gordos libertados pelo tecido adiposo para outros tecidos, incluindo a glândula mamária, via corrente sanguínea (Ringseis *et al.*, 2011).

Através das análises qualitativas do leite não foi possível concluir sobre as eventuais implicações que o uso do ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico teve nas porcas de modo a ter afetado o crescimento dos leitões, nas duas últimas semanas de lactação em cerca de 7%. Mas a eventual ativação do PPAR α poucos dias antes do início da lactação poderá ter tido um efeito prejudicial na adaptação metabólica para a fase de lactação, que se terá exprimido numa menor quantidade/qualidade de leite produzido e, logo, num menor crescimento dos leitões.

Na tabela 14, verifica-se que a utilização do ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico não teve repercussões na produtividade (número de leitões nascidos) e nos parâmetros reprodutivos (como seja o IDCf) da ninhada consecutiva, pelo que o seu uso não aparenta trazer qualquer proveito em termos de aumento de leitões nascidos totais em ninhadas consecutivas.

O escasso número de amostras colhidas ($n = 3$ por grupo) para as determinações dos vários parâmetros séricos (glucose, triacilgliceróis, colesterol total, HDL-c, VLDL-c e LDL-c) impossibilitou uma análise comparativa com a bibliografia, e uma análise profunda entre grupos. Ainda assim, o valor da glucose está de acordo com o trabalho de Peet-Schwering *et al* (2004) que utilizou uma genética semelhante (Large White x Landrace) apesar da maioria dos valores médios da glucose, em diversos artigos, serem mais elevados, na ordem dos 70 mg/dl. Esta diferença pode dever-se, possivelmente, à diversidade genética das porcas. A glucose foi, aparentemente, o único parâmetro que no pré-parto e no pós-parto aparentemente não se diferenciou entre os dois grupos, sendo que o ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico não parece alterar a homeostase da glucose na porca.

No trabalho de Cheon *et al* (2005), tanto a administração do clofibrato, como a privação alimentar, promoveram a expressão de genes envolvidos na β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos e na cetogénese no fígado do suíno. O conteúdo de glicogénio hepático foi baixo, em ambos os suínos com adição de clofibrato ou em privação alimentar, sugerindo o envolvimento do PPAR α no metabolismo do glicogénio hepático (Cheon *et al.*, 2005). Esta redução do glicogénio hepático pela privação alimentar e administração de ligandos do PPAR α em suínos (mas também em ratos), é um aspeto que pode ser mediado pelo PPAR α , apesar do padrão da expressão genética não indicar um mecanismo subjacente a esse efeito (Cheon *et al.*, 2005). A privação alimentar ou sub-nutrição, mas não o clofibrato, induz a expressão de genes implicados na gluconeogénese, tal como glucose-6-fosfatase e fructose-1,6-bisfosfatase, e suprime a expressão do mRNA da glucocinase, a enzima primária para utilização da glucose no fígado (Cheon *et al.*, 2005). A ativação do PPAR α , através dos ligandos naturais em situações de sub-nutrição ou de privação alimentar, conduz à sobre-expressão de genes e à supressão de outros, que vão mediar uma adaptação metabólica (Cheon *et al.*, 2005).

Relativamente aos outros valores dos parâmetros séricos determinados, observou-se que os valores das lipoproteínas (LDL-c, HDL-c e VLDL-c) encontravam-se ligeiramente abaixo dos valores médios observados (Dixon *et al.*, 1999; Dixon *et al.*, 2002; He *et al.*, 2012). Em relação ao nível dos triacilgliceróis e colesterol os valores encontrados estão dentro dos limites de referência (Kaneko, Harvey & Bruss, 2008).

Na avaliação dos parâmetros séricos no pré-parto (5 dias antes do parto), parece existir uma possibilidade de diferença entre grupos no perfil das lipoproteínas séricas, no colesterol total e nos triacilgliceróis, com aumento destes parâmetros no grupo ensaio, estando de acordo com Mandard *et al.* (2006) que observou o aumento destes parâmetros em murganhos fêmeas após administração do fenofibrato.

Mandard *et al* (2004), em murganhos, demonstraram que a administração do fenofibrato levou à expressão de um gene através do PPAR α , que vai levar à produção de uma proteína denominada de FIAF (fasting-induced adipose fator) e Mandard *et al* (2006), observaram os efeitos do fenofibrato nas lipoproteínas e em outros parâmetros lipídicos, como o colesterol total, AGNE e triacilgliceróis no plasma sanguíneo. Os murganhos com uma elevada transcrição da FIAF, independentemente do facto de terem sido alimentados ou não-alimentados em seis horas, apresentaram um aumento marcado dos níveis séricos dos triacilgliceróis, AGNE, glicérol, colesterol total e HDL, enquanto que a glucose se manteve inalterada. O aumento dos triacilgliceróis foi atribuído ao aumento das VLDL pela diminuída remoção do organismo (*clearance*) e demonstrou que a alta expressão de FIAF inibe a remoção das lipoproteínas (em especial a LDL), o que sugere a redução da atividade da LPL (Mandard *et al.*, 2006).

6. Conclusão

A utilização de fibratos apresenta bons resultados nos ensaios clínicos em humanos e animais com distúrbios metabólicos associados aos lípidos ou diabetes, mas os resultados obtidos nesta dissertação não demonstram vantagem na utilização do ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico, em termos produtivos, nas porcas, onde mostraram uma diminuição do peso à nascença dos leitões e um menor crescimento dos mesmos durante a fase de lactação.

Seria interessante ter realizado mais uma série de colheitas de leite entre a segunda e a terceira semana, para verificar se existiam ou não diferenças qualitativas nesta fase de lactação que justificassem as diferenças encontradas no GMD entre os leitões dos dois grupos.

O uso do ácido 2-fenoxi-2-metilpropiónico, para fins de melhoramento da eficiência produtiva, em porcas na fase de lactação, parece dificultado pelo comportamento pleiotrópico do PPAR α em diferentes condições metabólicas e estados fisiológicos. Contudo a utilização deste fibrato e outros, tendo em conta o seu potencial de tratamento clínico em diversas situações, não o impede de ser utilizado em medicina veterinária.

A realização de ensaios de campo, como o presente, permite uma correta análise das desvantagens e vantagens perante cada situação, levando à aquisição de novos conhecimentos que contribuam para a produção do porco moderno.

Bibliografia

- Abbott, D. B. (2009). Review of the expression of peroxisome proliferator-activated receptors alpha, beta, and gamma in rodent and human development. *Reprod Toxic*, 27, 246-257.
- Alsop, J. E., Hurnik, D., & Bildfell, R. J. (1994). Porcine ketosis: A case report and literature summary. *Swine Health and Production*, 2-2, 5-8.
- Aulodist, D. E., Carlson, D., Morrish, L., Wakeford, C. M., & King, R. H. (2000). The influence of suckling interval on milk production of sows. *J Anim Sci*, 78, 2026-2031.
- Beaulieu, A. D., Aalhus, J. L., Williams, N. H. & Patience, J. F. (2010). Impact of piglet birth weight, birth order, and litter size on subsequent growth performance, carcass quality, muscle composition, and eating quality of pork. *J Anim Sci*, 88, 2767-2778.
- Bensinger, S. J., & Tontonoz, P. (2008). Integration of metabolism and inflammation by lipid-activated nuclear receptors. Review. *Nature*, 454, 470-477.
- Blumcke, S., Schwartzkopff, W., Lobeck, H., Edmondson, N. A., Prentice, D. E., & Blane, G. F. (1983). Influence of fenofibrate on cellular and subcellular liver structure in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*, 46, 105-116.
- Bogacka, I., & Bogacki, M. (2011). The quantitative expression of peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) genes in porcine endometrium through the estrous cycle and early pregnancy. *J Physiol Pharma*, 62(5), 559-565.
- Cabrera, R. A., Boyd, R. D., Jungst, S. B., Wilson, E. R., Johnston, M. E., Vignes, J. L. (2010). Impact of lactation length and piglet weaning weight on long-term growth and viability of progeny. *J Anim Sci*, 88, 2265-2276.
- Cheon, Y., Nara, T. Y., Band, M. R., Beever, J. E., Walling, M. A., & Nakamura, M. T. (2005). Induction of overlapping genes by fasting and a peroxisome proliferator in pigs: evidence of functional PPARalpha in nonproliferating species. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288, R1525-R1535.
- Delgado, C. (2005). Rising demand for meat and milk in developing countries: implications for grassland-based livestock production. (D. A. McGiloway, Ed.) *Grassland: a global resource*, pp. 29-39.
- Devchand, P., Keller, H., Peters, J., Vazquez, M., Gonzalez, F., & Wahli, W. (1996). The PPAR leukotriene B4 pathway to inflammation control. *Nature*, 384, 39-43.
- Dixon, J. L., Shen S., Vuchetich J. P, Wysocka E., Sun G. Y., & Sturek M. (2002). Increased atherosclerosis in diabetic dyslipidemic swine: protection by atorvastatin involves decreased VLDL triglycerides but minimal effects on the lipoprotein profile. *J. Lipid Res*. 43: 1618–1629.

- Dixon J. L., Stoops J. D., Parker J. L., Laughlin M. H., Weisman G. A. & Sturek M. (1999). Dyslipidemia and Vascular Dysfunction in Diabetic Pigs Fed an Atherogenic Diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19: 2981-2992.
- Food and Agriculture Organization [FAO]. (2010). *Food and agriculture organization of the United Nations statistical databases*. Retrieved from <http://faostat.fao.org/>
- Ford, J. J., Kim, S. W., Rodriguez-Zas, S. L., & Hurley, W. L. (2003). Quantification of mammary gland tissue size and composition changes after weaning in sows. *J Anim Sci*, 81, 2583-2589.
- Gondret, F., Lefaucheur, L., Louveau, I., Lebret, B., Pichodo, X., & Le Cozler, Y. (2005). Influence of piglet birth weight on postnatal growth performance, tissue lipogenic capacity and muscle histological traits at market weight. *Livest Prod Sci*, 93, 137-146.
- Gulick, T., Cresci, S., Cairo, T., Moore, D., & Kelly, D. (1994). The peroxisome proliferator-activated receptor regulates mitochondrial fatty acid oxidative enzyme gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91, 11012-11016.
- Gutgesell, A., Ringseis, R., Schmidt, E., Brandsch, C., Stangl, G., & Eder, K. (2009). Downregulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and its coactivators in liver and skeletal muscle mediates the metabolic adaptations during lactation in mice. *J Molecular Endocrinology*, 43, 241-250.
- Hansen, A. V., Strathe, A. B., Kebreab, E., France, J. & Theil, P. K. (2012). Predicting milk yield and composition in lactating sows: a bayesian approach. *J Anim Sci*, 90, 2285-2298.
- Harrold, B. P., Marmion, V. J., & Gough, K. R. (1969). A double-blind controlled trial of clofibrate in the treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 18, 285-291.
- Hayes, B. J., Bowman, P. J., Chamberlain, A. J., & Goddard, M. E. (2009). Genomic selection in dairy cattle: progress and challenges. *J Dairy Sci*, 92, 433-443.
- He Q., Ren P., Kong X., Wu Y., Wu G., Li P., Hao F., Tang H., Blachier F. & Yin Y. (2012). Comparison of serum metabolite compositions between obese and lean growing pigs using an NMR-based metabolomic approach. *Jornal of Nutritional Biochemistry*. 23, 133–139.
- Herrera, E. (2002). Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development - a review. *Placenta*, 23 (16), S9-S19.
- Hess, R., Staubli, W., & Riess, W. (1965). Nature of the hepatomegalic effect produced by ethyl-chlorophenoxy-isobutyrate in the rat. *Nature*, 208, 856-858.
- Heuvel, J. V. (2007). *Mechanism of Gene Regulation by Peroxisome Proliferators via PPARα(alpha)*. Retrieved janeiro 25, 2012, from Biocarta: http://www.biocarta.com/pathfiles/h_pparaPathway.asp

- Kaneko, J. J., Harvey, J. W. & Bruss, M. L. (2008). *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. (6th ed.). San Diego: Academic Press.
- Keech, A., Simes, R. J., Barter, P., Best, J., Scott, R., Taskinen, M. R., *et al.* (2005). Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 366, 1849-1861.
- Kim, S. W., Easter, R. A., & Hurley, W. L. (2001). The regression of unsucked mammary glands during lactation in sows: influence of lactation stage, dietary nutrients, and litter size. *J Anim Sci*, 79, 2659-2668.
- Lalloyer, F., & Staels, B. (2010). Fibrates, Glitazones, and Peroxisome Proliferator-Activated Recetores. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30, 894-899.
- Laws, J. Amusquivar, E., Laws, A., Herrera, E., Lean, I. J., Dodds, P. F. & Clarke, L. (2009). Supplementation of sow diets with oil during gestation: Sow body condition, milk yield and milk composition. *Livestock Science*, 123, 88-96.
- Leakey, R. (2009). Impacts of AKST (Agricultural Knowledge Sience and Technology) on development and sustainability goals. *Agriculture at a crossroads*, pp. 145-253.
- Lehninger, A., Cox, M., & Nelson, D. L. (2008). *Lehninger principles of biochemistry* (4^a Edição ed.). (P. Macmillan, Ed.) Sarvier.
- Lepine, A. J., Boyd, R. D., Welch, J. A., & Roneker, K. R. (1989). Effect of colostrum or medium-chain triglyceride supplementation on the pattern of plasma glucose, non-esterified fatty acids and survival of neonatal pigs. *J Anim Sci*, 67, 983-990.
- Lindegaard, M. L., Damm, O., Mathiesen, E. R., & Nielsen, L. B. (2006). Placental triglyceride accumulation in maternal type 1 diabetes is associated with increased lipase gene expression. *J Lipid Res*, 47, 2581-2588.
- Lithrland, N. B., Bionaz, M., Wallace, R. L., Loor, J. J., & Drackley, J. K. (2010). Effects of the peroxisome proliferator-activated receptor- α agonists clofibrate and fish oil on hepatic fatty acid metabolism in weaned dairy calves. *J Dairy Sci*, 93(6), 2404-2418.
- Mandard, S., Zandbergen, F., Straten, E., Wahli, W., Kuipers, F., Müller, M., *et al.* (2006). The fasting-induced adipose fator/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. *J Biological Chemistry*, 281(2), 934-944.
- Mandard, S., Zandbergen, F., Tan, N. S., Escher, P., Patsouris, D., Koenig, W., *et al.* (2004). The direct peroxisome proliferator-activated recetor target fasting-induced adipose fator (FIAF/PGAR/ANGPTL4) is present in blood plasma as a truncated protein that is increases by fenofibrate treatment. *J Biological Chemistry*, 279(33), 34411-34420.

- Martínez, N., Capobianco, E., White, V., Pustovrh, M. C., Higa, R., & Jawerbaum, A. (2008). Peroxisome proliferator-activated receptor α activation regulates lipid metabolism in the feto-placental unit from diabetic rats. *Reproduction*, 136, 95-103.
- Mersmann, H. J. (1974). Metabolic patterns in the neonatal swine. *J Anim Sci*, 38, 1022.
- Park, Y. W., & Haenlein, G. F. (2006). *Handbook of Milk of Non-Bovine Mammals*. Blackwell Publishing.
- Peet-Schwering, C. M. C., Kemo, B., Binnendijk, G. P., Hartog, L. A., Vereijken, P. F. G. & Verstegen, M. W. A. (2004). Effects of additional starch or fat in late-gestating high nonstarch polysaccharide diets on litter performance and glucose tolerance in sows. *J Anim Sci*, 82, 2964-2971.
- Peffer, P. L., Lin, X., & Odle, J. (2005). Hepatic beta-oxidation and carnitine palmitoyltransferase I in neonatal pigs after dietary treatments of clofibrate, isoproterenol, and medium-chain triglycerides. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288, R1518-R1524.
- Quiniou, N., Dagorn, J., & Gaudre, D. (2002). Variation of piglets birth weight and consequences on subsequent performance. *Livest Prod Sci*, 78, 63-70.
- Ramis, G., Evangelista, J. N. B., Quereda, J. J., Pallarés, F. J., Fuente, J. M., & Muñoz, A.. (2011). Use of betaine in gilts and sows during lactation: effects on milk quality, reproductive parameters, and piglet performance. *J Swine Health Prod*, 19 (4), 226-232.
- Ramsay, T. G., Karousis, J., White, M. E., & Wolverton, C. K. (1991). Fatty acid metabolism by the porcine placenta. *J Anim Sci*, 69, 3645-3654.
- Rego, O. A., Alves, S. P., Antunes, L. M., Rosa, H. J., Alfaia, C. F., Prates, J. A., et al. (2009). Rumen biohydrogenation-derived fatty acids in milk fat from grazing dairy cows supplemented with rapeseed, sunflower, or linseed oils. *J Dairy Sci*, 92(9), 4530-40.
- Renaudeau, D., Noblet, J., & Dourmand, J. Y. (2003). Effect of ambient temperature on mammary gland metabolism in lactating sows. *J Anim Sci*, 81, 217-231.
- Ringseis, R., Dathe, C., Muschick, A., Brandsch, C., & Eder, K. (2007). Oxidized fat reduces milk triacylglycerol concentrations by inhibiting gene expression of lipoprotein lipase and fatty acid transporters in the mammary gland of rats. *J Nutr*, 137(9), 2056-2061.
- Ringseis, R., Heller, K., Kluge, H., & Eder, K. (2011). mRNA expression of genes involved in fatty acid utilization in skeletal muscle and white adipose tissues of sows during lactation. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 158(4), 450-454.
- Robinson, A. M., & Williamson, D. H. (1980). Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiol Rev*, 60, 143.

- Rosegrant, M. W. (2009). Looking into the future for agriculture and AKST (Agricultural Knowledge Science and Tecnology). *Agriculture at a crossroads*, pp. 307-376.
- Ruwe, P. J., Wolverton, C. K., White, M. E., & Ramsay, T. G. (1991). Effect of maternal fasting on fetal and placental lipid metabolism in swine. *J Anim Sci*, 69, 1935-1944.
- Samples, S., Pickova, J., Högberg, A., & Neil, M. (2011). Fatty acid transfer from sow to piglet differs for different polyunsaturated fatty acids (PUFA). *Physiol. Res.*, 60, 113-124.
- Schoonjans, K., Staels, B., & Auwerx, J. (1996). Role of the peroxisome proliferator-activated recetor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. Review. *J Lipid Res*, 37, 907-925.
- Schütze-Segen Pharmazeutik. (2009). Hepagen. Uso en cerdos. Monografía para Médicos Veterinarios.
- Serisier, S., Briand, F., Ouguerram, K., Siliart, B., Magot, T., & Nguyen, P. (2006). Fenofibrate lowers lipid parameters in obese dogs. *J Nutr*, 136 (7 Suppl), 2037S-2040S.
- Smith, A. L., Stalder, K. J., Serenius, T. V., Baas, T. J., & Mabry, J. W. (2007). Effect of piglet birth weight on weights at weaning and 42 days post weaning. *J Swine Health Prod*, 15(4), 213-218.
- Soria, A., Bocos, C., & Herrera, E. (2002). Opposite metabolic response to fenofirate treatment in pregnant and virgin rats. *J Lipid Research*, 43, 74-81.
- Spinka, M., Illmacnn, G., Algers, B., & Stetkova, Z. (1997). The role of nursing frequency in milk production in domestic pigs. *J Anim Sci*, 75, 1223-1228.
- Staels, B., Dallongeville, J., Auwerx, J., Schoonjans, K., Leitersdorf, E., & Fruchart, J. (1998). Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* (98), 2088-2093.
- Staels, B., Maes, M., & Zambon, A. (2008). Fibrates and future PPARalpha agonists in the treatment of cardiovascular disease. *Nat Clin Prat Cardiovasc Med*, 5, 542-553.
- Steel, N. C., Rosebrough, R. W., & McMurtry, J. P. (1984). Fetal hepatic and neural substrate utilization as affected by induced nutritional ketosis in swine. *J Anim Sci*, 58, 1388-1395.
- Sulabo, R. C., Jacela, J. Y., Tokach, M. D., Dritz, S. S., Goodband, R. D., DeRouchey, J. M., Nelssen, J. L. (2010). Effects of lactation feed intake and creep feeding on sow and piglet performance. *J Anim Sci*, 88, 3145-3153.
- Thornton, P. K. (2010). Livestock production: recent trends, future prospects (review). *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 365, 2853-2867.

- Thulin, A. J., Allee, G. L., Harmon, D. L., & Davis, D. L. (1989). Utero-placental transfer of octanoic, palmitic and linoleic acids during late gestation in gilts. *J Anim Sci*, 67, 738.
- Titlon, S. L., Miller, P. S., Lewis, A. J., Reese, D. E., & Ermer, P. M. (1999). Addition of fat to the diets of lactating sows: i. effects on milk production and composition and carcass composition of the litter at weaning. *J Anim Sci*, 77, 2491-2500.
- Trottier, N. L., Shipley, C. F., & Easter, R. A. (1997). Plasma amino acid uptake by the mammary gland of the lactating sow. *J Anim Sci*, 75, 1266-1278.
- Tubbs, R. C., Hurd, H. S., Dargatz, D., & Hill, G. (1993). Prewaning morbidity and mortality in the United States swine herd. *Swine Health Prod*, 1 (1), 21-28.
- Uchida, A., Splichenko, M. N., Cheng, J., & Buhman, K. K. (2011). Fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor α agonist, alters triglyceride metabolism in enterocytes of mice. *Biochim Biophys Acta*, 1811(3), 170-176.
- Whittemore, C., & Kyriazakis, I. (2006). *The science and practice of pig production*. (3^a Edição ed.). Blackwell Publishing Ltd.
- Wolter, B. F., Ellis, M., Corrigan, B. P., & DeDecker, J. M. (2002). The effect of birth weight and feeding of supplemental milk replacer to piglets during lactation on preweaning and postweaning growth performance and carcass characteristics. *J Anim Sci*, 80, 301-308.
- Wu, W. Z., Wang, X. Q., Wu, G. Y., Kim, S. W., Chen, F., & Wang, J. J. (2010). Differential composition of proteomes in sow colostrum and milk from anterior and posterior mammary glands. *J Anim Sci*, 88, 2657-2664.
- Yessoufou, A., Hichami, A., Bernard, P., Moutairou, K., & Khan, N. A. (2006). Peroxisome proliferator-activated receptor α deficiency increases the risk of maternal abortion and neonatal mortality in murine pregnancy with or without diabetes mellitus: modulation of T cell differentiation. *Endocrinology*, 147, 4410-4418.
- Yu, X. X., Odle, J., & Drackley, J. K. (2001). Differential induction of peroxisomal β -oxidation enzymes by clofibrate and aspirin in piglet tissues. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 281, R1553-R1561.

Anexos

Anexo I: Cálculos e valores da curva de crescimento dos leitões por grupos

Legenda:

GMD	Di	Pr	Pc	Lt
Ganho médio diário	Dias	Paridade	Porca	Leitão

Gp	H1	Nt	log()	exp()
Grupo	Hipótese alternativa	Nascidos totais	Logaritmo eureliano	Exponencial euleriano

Script usado: `H1<-lme(fixed=Gr~log(Di+exp(1)):Gp + Di:Gp + Gp+I(Di^2)+
Nt+0,method="REML",random=~1, weights=varPower(form=~Di), data=Peso,new,
corr=corCAR1(form=~Di) ,na,action=na,omit)`

`> summary(H1)`

Linear mixed-effects model fit by REML

Data: Peso,new

AIC BIC logLik

30094,91 30174,04 -15033,45

Random effects:

Formula: ~1 | Pr

(Intercept)

StdDev: 68,43952

Formula: ~1 | Pc %in% Pr

(Intercept)

StdDev: 136,4038

Formula: ~1 | Lt %in% Pc %in% Pr

(Intercept) Residual

StdDev: 243,797 95,8173

Correlation Structure: Continuous AR(1)

Formula: ~Di | Pr/Pc/Lt

Parameter estimate(s):

Phi

0,9917775

Variance function:

Structure: Power of variance covariate

Formula: ~Di

Parameter estimates:

power

0,7833258

Fixed effects: Gr ~ log(Di + exp(1)):Gp + Di:Gp + Gp + I(Di^2) + Nt + 0

	Value	Std.Error	DF	t-value	p-value
GpControlo	2617,5093	172,25950	42	15,195152	0,0000
GpEnsaio	2378,7434	186,28913	42	12,769094	0,0000
I(Di^2)	-1,0235	0,31243	1539	-3,276015	0,0011
Nt	-20,7978	10,79031	42	-1,927448	0,0607
log(Di + exp(1)):GpControlo	-799,2971	68,72612	1539	-11,630179	0,0000
log(Di + exp(1)):GpEnsaio	-644,1033	69,76785	1539	-9,232093	0,0000
GpControlo:Di	317,5410	13,09521	1539	24,248634	0,0000
GpEnsaio:Di	289,3576	13,22989	1539	21,871510	0,0000

Standardized Within-Group Residuals:

Min	Q1	Med	Q3	Max
-3,08544477	-0,52528819	0,09052208	0,72287690	3,02685002

Number of Observations: 2114

Number of Groups:

Pr	Pc %in%	Pr Lt %in%	Pc %in%	Pr
3	47	571		

> anova (H1)

	numDF	denDF	F-value	p-value
Gp	2	42	395,677	<,0001
I(Di^2)	1	1539	8191,025	<,0001
Nt	1	42	3,431	0,071
log(Di + exp(1)):Gp	2	1539	1374,477	<,0001
Gp:Di	2	1539	294,322	<,0001

Anexo II - Cálculos e valores da curva de crescimento dos leitões por grupos e paridade

Legenda:

Gr	Di	Pr	Pc	Lt
Peso em grama	Dias	Paridade	Porca	Leitão

Gp	H1	Nt	log()	exp()
Grupo	Hipótese alternativa	Nascidos totais	Logaritmo euliano	Exponencial euliano

Script usado: `H1<-lme(fixed=Gr~log(Di+exp(1)):Gp:Pr + Di:Gp:Pr + Gp:Pr+I(Di^2)+ Nt+0, method="REML", random=~1, weights=varPower(form=~Di), data=Peso,new, corr=corCAR1(form=~Di),na,action=na,omit)`

```
> summary(H1Pr)
```

Linear mixed-effects model fit by REML

Data: Peso,new

AIC	BIC	logLik
29957,21	30104,03	-14952,61

Random effects:

Formula: ~1 | Pr

(Intercept)

StdDev: 9,117373

Formula: ~1 | Pc %in% Pr

(Intercept)

StdDev: 137,8569

Formula: ~1 | Lt %in% Pc %in% Pr

(Intercept) Residual

StdDev: 244,1156 90,75966

Correlation Structure: Continuous AR(1)

Formula: ~Di | Pr/Pc/Lt

Parameter estimate(s):

Phi

0,9918438

Variance function:

Structure: Power of variance covariate

Formula: ~Di

Parameter estimates:

power

0,7991625

Fixed effects: Gr ~ log(Di + exp(1)):Gp:Pr + Di:Gp:Pr + Gp:Pr + I(Di^2) + Nt + 0

	Value	Std,Error	DF	t-value	p-value
I(Di^2)	-0,8615	0,30956	1531	-2,783070	0,0055
Nt	-19,0565	11,08323	38	-1,719402	0,0937
GpControlo:Pr2 e 3	2435,0553	180,20365	38	13,512797	0,0000
GpEnsaio:Pr2 e 3	2145,4085	202,78568	38	10,579685	0,0000
GpControlo:Pr4 e 5	2535,9258	192,08617	38	13,202022	0,0000
GpEnsaio:Pr4 e 5	2225,4857	199,41331	38	11,160166	0,0000
GpControlo:Pr6 a 8	2647,3225	176,69250	38	14,982653	0,0000
GpEnsaio:Pr6 a 8	2441,1254	188,97527	38	12,917698	0,0000
log(Di + exp(1)):GpControlo:Pr2 e 3	-550,6916	82,83233	1531	-6,648269	0,0000
log(Di + exp(1)):GpEnsaio:Pr2 e 3	-405,7372	88,40950	1531	-4,589294	0,0000
log(Di + exp(1)):GpControlo:Pr4 e 5	-803,3919	77,32544	1531	-10,389749	0,0000
log(Di + exp(1)):GpEnsaio:Pr4 e 5	-592,0599	77,97700	1531	-7,592750	0,0000
log(Di + exp(1)):GpControlo:Pr6 a 8	-885,7178	76,35874	1531	-11,599430	0,0000
log(Di + exp(1)):GpEnsaio:Pr6 a 8	-722,5835	73,31379	1531	-9,856037	0,0000
GpControlo:Pr2 e 3:Di	285,4949	14,58394	1531	19,575983	0,0000
GpEnsaio:Pr2 e 3:Di	272,3170	15,11056	1531	18,021630	0,0000
GpControlo:Pr4 e 5:Di	316,3511	13,98493	1531	22,620860	0,0000
GpEnsaio:Pr4 e 5:Di	285,9892	14,04611	1531	20,360740	0,0000
GpControlo:Pr6 a 8:Di	324,4128	13,89232	1531	23,351950	0,0000
GpEnsaio:Pr6 a 8:Di	284,8684	13,55539	1531	21,015136	0,0000

Standardized Within-Group Residuals:

Min	Q1	Med	Q3	Max
-3,0946183	-0,5156189	0,1027320	0,7088263	3,2766969

Number of Observations: 2114

Number of Groups:

Pr	Pc %in%	Pr Lt %in%	Pc %in%	Pr
3	47		571	

> anova (H1Pr)

	numDF	denDF	F-value	p-value
I(Di^2)	1	1531	7695,959	<,0001
Nt	1	38	3268,919	<,0001
Gp:Pr	6	38	25,890	<,0001
log(Di + exp(1)):Gp:Pr	6	1531	483,768	<,0001
Gp:Pr:Di	6	1531	101,283	<,0001

Anexo III: Cálculos e valores da curva de ganho médio diário dos leitões por grupos

Legenda:

Gr	Di	Pr	Pc	Lt
Peso em grama	Dias	Paridade	Porca	Leitão

Gp	H1	Nt	log()	exp()
Grupo	Hipótese alternativa	Nascidos totais	Logaritmo eurliano	Exponencial euleriano

Script usado: `H1<-lme(fixed=GMD~log(Di+exp(1)):Gp + Di:Gp+ Gp+I(Di^2)+0, method="REML", random=~1, weights=varIdent(form=~Di), data=GMD,new, corr=corCAR1(form=~Di) ,na,action=na,omit)`

`> summary(H1)`

Linear mixed-effects model fit by REML

Data: GMD,new

AIC	BIC	logLik
21615,69	21683,32	-10795,84

Random effects:

Formula: `~ ~1 | Pr`

(Intercept)

StdDev: 0,007710689

Formula: `~ ~1 | Pc %in% Pr`

(Intercept)

StdDev: 21,07241

Formula: `~ ~1 | Lt %in% Pc %in% Pr`

(Intercept) Residual

StdDev: 20,15179 39,0731

Correlation Structure: Continuous AR(1)

Formula: `~Di | Pr/Pc/Lt`

Parameter estimate(s):

Phi

0,0007651945

Fixed effects: GMD ~ log(Di + exp(1)):Gp + Di:Gp + Gp + I(Di^2) + 0

	Value	Std,Error	DF	t-value	p-value
GpControlo	-372,6885	15,463138	43	-24,101741	0
GpEnsaio	-359,1092	15,429652	43	-23,273968	0
I(Di^2)	0,6925	0,081251	1539	8,523567	0
log(Di + exp(1)):GpControlo	372,7863	13,683367	1539	27,243758	0
log(Di + exp(1)):GpEnsaio	359,8840	13,826934	1539	26,027754	0
GpControlo:Di	-40,8231	2,869331	1539	-14,227381	0
GpEnsaio:Di	-40,5423	2,908645	1539	-13,938541	0

Standardized Within-Group Residuals:

Min	Q1	Med	Q3	Max
-9,27756573	-0,47768967	0,05447863	0,57571044	4,14617680

Number of Observations: 2079

Number of Groups:

Pr	Pc %in%	Pr Lt %in%	Pc %in%	Pr
3	47	536		

> anova(H1)

	numDF	denDF	F-value	p-value
Gp	2	43	1163,191	<,0001
I(Di^2)	1	1539	5388,496	<,0001
log(Di + exp(1)):Gp	2	1539	3480,408	<,0001
Gp:Di	2	1539	102,325	<,0001

Anexo IV: Cálculos e valores da curva de ganho médio diário dos leitões por grupos e paridade

Legenda:

Gr	Di	Pr	Pc	Lt
Peso em grama	Dias	Paridade	Porca	Leitão

Gp	H1	Nt	log()	exp()
Grupo	Hipótese alternativa	Nascidos totais	Logaritmo euliano	Exponencial euliano

Script usado: $H1 \leftarrow GMD \sim \log(Di + \exp(1)) : Pr : Gp + Di : Gp : Pr + Gp : Pr + I(Di^2) : Pr + 0$,
 method="REML", random=~1, weights=varIdent(form=~Di), data=GMD,new,
 corr=corCAR1(form=~Di),na,action=na,omit)

```
> summary(H1)
```

Linear mixed-effects model fit by REML

Data: GMD,new

AIC	BIC	logLik
21548,55	21694,92	-10748,27

Random effects:

Formula: ~1 | Pr
 (Intercept)

StdDev: 3,921011

Formula: ~) | Pc %in% Pr
 (Intercept)

StdDev: 21,77342

Formula: ~1 | Lt %in% Pc %in% Pr
 (Intercept) Residual

StdDev: 20,34793 38,67398

Correlation Structure: Continuous AR(1)

Formula: ~Di | Pr/Pc/Lt

Parameter estimate(s):

Phi

0,0126683

Fixed effects: $GMD \sim \log(Di + \exp(1)):Pr:Gp + Di:Gp:Pr + Gp:Pr + I(Di^2):Pr + 0$

	Value	Std,Error	DF	t-value	p-value
Pr2 e 3:GpControlo	-452,0780	29,239869	39	-15,461012	0,0000
Pr4 e 5:GpControlo	-382,1009	26,484791	39	-14,427184	0,0000
Pr6 a 8:GpControlo	-314,6101	25,768789	39	-12,208959	0,0000
Pr2 e 3:GpEnsaio	-444,1013	30,335033	39	-14,639883	0,0000
Pr4 e 5:GpEnsaio	-377,3481	26,658467	39	-14,154905	0,0000
Pr6 a 8:GpEnsaio	-292,8478	24,839778	39	-11,789468	0,0000
Pr2 e 3:I(Di^2)	1,0933	0,149188	1529	7,328157	0,0000
Pr4 e 5:I(Di^2)	0,8126	0,138695	1529	5,858615	0,0000
Pr6 a 8:I(Di^2)	0,3409	0,134702	1529	2,530739	0,0115
$\log(Di + \exp(1)):Pr2 e 3:GpControlo$	451,0568	25,488660	1529	17,696372	0,0000
$\log(Di + \exp(1)):Pr4 e 5:GpControlo$	382,7144	23,252408	1529	16,459129	0,0000
$\log(Di + \exp(1)):Pr6 a 8:GpControlo$	314,8417	22,398978	1529	14,056073	0,0000
$\log(Di + \exp(1)):Pr2 e 3:GpEnsaio$	445,2404	26,716054	1529	16,665651	0,0000
$\log(Di + \exp(1)):Pr4 e 5:GpEnsaio$	378,7214	23,431917	1529	16,162629	0,0000
$\log(Di + \exp(1)):Pr6 a 8:GpEnsaio$	293,4419	22,124852	1529	13,263000	0,0000
Pr2 e 3:GpControlo:Di	-57,7780	5,319552	1529	-10,861437	0,0000
Pr4 e 5:GpControlo:Di	-43,6592	4,902220	1529	-8,905997	0,0000
Pr6 a 8:GpControlo:Di	-27,6742	4,704887	1529	-5,882017	0,0000
Pr2 e 3:GpEnsaio:Di	-57,4094	5,522023	1529	-10,396449	0,0000
Pr4 e 5:GpEnsaio:Di	-44,4394	4,928234	1529	-9,017317	0,0000
Pr6 a 8:GpEnsaio:Di	-27,0702	4,726826	1529	-5,726925	0,0000

Standardized Within-Group Residuals:

Min	Q1	Med	Q3	Max
-9,37138739	-0,48790589	0,08734588	0,56605301	4,38735525

Number of Observations: 2079

Number of Groups:

Pr	Pc %in% Pr	Lt %in% Pc %in% Pr
3	47	536

> anova(H1)

	numDF	denDF	F-value	p-value
Pr:Gp	6	39	252,9062	<,0001
Pr:I(Di^2)	3	1529	1844,0677	<,0001
$\log(Di + \exp(1)):Pr:Gp$	6	1529	1180,5705	<,0001
Pr:Gp:Di	6	1529	39,2671	<,0001

Anexo V: Outros cálculos efetuados

Legenda:

Gr4	Di	Pr	Pc	Lt
Última pesagem	Dias	Paridade	Porca	Leitão

Gp	H1	Ds	efi	GMDt
Grupo	Hipótese alternativa	Desmamados	eficácia	GMD global

> Cálculo da influência do número de animais desmamados e o ganho médio total

Script usado: H1 <- lme(fixed=GMDt~ Ds*Gp+0, method="REML", random=~1, data=GMD, new,na,action=na,omit)

> summary(H1)

Linear mixed-effects model fit by REML

Data: GMD,new

AIC	BIC	logLik
5068,423	5102,075	-2526,211

Random effects:

Formula: ~1 | Pr

(Intercept)

StdDev: 0,007815072

Formula: ~1 | Pc %in% Pr

(Intercept)

StdDev: 27,45948

Formula: ~1 | Lt %in% Pc %in% Pr

(Intercept) Residual

StdDev: 35,21369 3,172047

Fixed effects: GMDt ~ Ds * Gp + 0

	Value	Std,Error	DF	t-value	p-value
Ds	-4,03148	6,13188	41	-0,657462	0,5146
GpControlo	272,02271	64,22515	41	4,235455	0,0001
GpEnsaio	183,74941	73,01563	41	2,516577	0,0159
Ds:Gp[T,Ensaio]	6,54691	9,08815	41	0,720379	0,4754

Standardized Within-Group Residuals:

Min	Q1	Med	Q3	Max
-0,277901583	-0,049443900	0,004102116	0,057910618	0,224537215

Number of Observations: 500

Number of Groups:

Pr	Pc %in%	Pr Lt %in%	Pc %in%	Pr
3	47		500	

> Cálculo da influência da eficácia do desmame e o ganho médio total

```
H1 <- lme(fixed=GMDt~ efi*Gp+0, method="REML", random=~1, data=GMD,new,
na,action=na,omit)
```

```
> summary(H1)
```

Linear mixed-effects model fit by REML

Data: GMD,new

AIC	BIC	logLik
5054,833	5088,485	-2519,416

Random effects:

Formula: ~1 | Pr
(Intercept)

StdDev: 0,005834497

Formula: ~1 | Pc %in% Pr
(Intercept)

StdDev: 26,24151

Formula: ~1 | Lt %in% Pc %in% Pr
(Intercept) Residual

StdDev: 35,24065 2,837644

Fixed effects: GMDt ~ efi * Gp + 0

	Value	Std,Error	DF	t-value	p-value
efi	12,42324	67,86113	41	0,183069	0,8556
GpControlo	219,34105	58,52693	41	3,747694	0,0006
GpEnsaio	44,13290	82,49460	41	0,534979	0,5956
efi:Gp[T,Ensaio]	173,92896	114,22844	41	1,522641	0,1355

Standardized Within-Group Residuals:

Min	Q1	Med	Q3	Max
-0,250040934	-0,044491746	0,003311641	0,053787515	0,201178071

Number of Observations: 500

Number of Groups:

Pr	Pc %in%	Pr Lt %in%	Pc %in%	Pr
3	47		500	

> Cálculo da influência da eficácia do desmame no peso final ao desmame

```
H1 <- lme(fixed=Gr4~ efi*Gp+0, method="REML", random=~1, data=GMD,new,
na,action=na,omit)
```

```
> summary(H1)
```

Linear mixed-effects model fit by REML

Data: GMD,new

AIC	BIC	logLik
8168,318	8201,97	-4076,159

Random effects:

Formula: ~1 | Pr

(Intercept)

StdDev: 0,3109889

Formula: ~1 | Pc %in% Pr

(Intercept)

StdDev: 557,2199

Formula: ~1 | Lt %in% Pc %in% Pr

(Intercept) Residual

StdDev: 817,0945 80,27988

Fixed effects: Gr4 ~ efi * Gp + 0

	Value	Std,Error	DF	t-value	p-value
efi	708,619	1462,764	41	0,484438	0,6307
GpControlo	5505,613	1261,824	41	4,363217	0,0001
GpEnsaio	2580,500	1776,843	41	1,452295	0,1540
efi:Gp[T,Ensaio]	2772,461	2460,867	41	1,126619	0,2665

Standardized Within-Group Residuals:

Min	Q1	Med	Q3	Max
-0,275617065	-0,061423490	0,004748775	0,061618088	0,248984390

Number of Observations: 500

Number of Groups:

Pr	Pc %in% Pr	Lt %in% Pc %in% Pr
3	47	500

> Cálculo da influência do número de desmamados e o peso final ao desmame

```
H1 <- lme(fixed=Gr4~ Ds*Gp+0, method="REML", random=~1, data=GMD,new,
na,action=na,omit)
```

```
> summary(H1)
```

Linear mixed-effects model fit by REML

Data: GMD,new

AIC	BIC	logLik
8181,504	8215,157	-4082,752

Random effects:

Formula: ~1 | Pr
(Intercept)

StdDev: 0,2541707

Formula: ~1 | Pc %in% Pr
(Intercept)

StdDev: 580,7246

Formula: ~1 | Lt %in% Pc %in% Pr
(Intercept) Residual

StdDev: 817,8684 72,16121

Fixed effects: Gr4 ~ Ds * Gp + 0

	Value	Std,Error	DF	t-value	p-value
Ds	-23,899	131,5264	41	-0,181705	0,8567
GpControlo	6362,773	1377,9219	41	4,617659	0,0000
GpEnsaio	5020,997	1565,5836	41	3,207109	0,0026
Ds:Gp[T,Ensaio]	86,347	194,8823	41	0,443074	0,6600

Standardized Within-Group Residuals:

Min	Q1	Med	Q3	Max
-0,251278384	-0,054532897	0,004595867	0,056761415	0,225320194

Number of Observations: 500

Number of Groups:

Pr	Pc %in% Pr	Lt %in% Pc %in% Pr
3	47	500